T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATİT C YE BAĞLI KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA (KRONİK HEPATİT VE KARACİĞER SİROZU) VİRAL YÜK VE SERUM AMİNOTRANSFERAZ DÜZEYLERİ İLE VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr.Kenan ÇADIRCI

Tez Yöneticisi

Prof. Dr.Nihat OKÇU

Uzmanlık Tezi

ERZURUM – 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I.GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	2
➢ Hepatit C Virüsü	2
▪ Epidemiyolojisi	2
▪ Yapısı	2
▪ Genomunun çeşitliliği	6
▪ Bulaş yolları	8
▪ Patogenez ve immünopatogenez	9
▪ Klinik özellikleri ve doğal gidiş	10
➢ Anjiogenez	13
➢ Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	15
▪ VEGF reseptörleri	17
III.YÖNTEM VE GEREÇLER	19
IV.BULGULAR	22
V.TARTIŞMA	29
VI.SONUÇ	35
VII.KAYNAKLAR	36

ÖZET

Hepatit C' ye bağlı kronik karaciğer hastalıklarında (kronik hepatit ve karaciğer sirozu) viral yük ve serum aminotransferaz düzeyleri ile Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü arasındaki ilişki

Anjiogenez; vücudumuzda yara iyileşmesi, menstrüel siklus ve embriyogenez gibi birçok fizyolojik olayda rol oynar. Patolojik anjiogenez ve yeni damar oluşumu; tümör büyüme ve metastazında, proliferatif retinopatide ve iskemik hastalıklarda oluşur. Anjiogenezin evreleri pek çok büyüme faktörünün ve düzenleyici proteinin kontrolu altındadır

Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF), endotel hücrelerine spesifik bir büyüme faktörü olup, fizyolojik-patolojik anjiogenez için düzenleyici br rol oynar. Normal doku ve birçok tümör neovaskülarizasyonunda önemli rol oynaması yanında, anjiogenezde de en önemli faktördür. Anjiogenezin vücudumuzdaki birçok olayda rolu olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır

Bu çalışmamızda Kronik Hepatit C (KHC) ve karaciğer siroz (KCS)'lu hastalarda serum VEGF düzeyi ile serum AST (Aspartat aminotransferaz), ALT (Alanin aminotransferaz) ve HCVRNA (Hepatit C virüs Ribonükleik asit) değerleri bakımından karşılaştırıldığında farkın önemli olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamızda KHC grubu ile kontrol grubu VEGF değerleri sırasıyla 255 ± 237pg/ml ve 78±27pg/ml idi. Kontrol grubuna göre KHC grubu VEGF değeri yüksekliği istatistiki açıdan anlamlıydı ($p<0.001$). AST düzeyleri sırasıyla 54.5 ± 66.1 U/L ve 24.0 ± 13.4 U/L ve KHC grubu AST ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksek ve aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark mevcutdu ($p<0.01$). ALT düzeyleri sırasıyla 62.7 ± 60.9 U/L ve 20.9 ± 14.3 U/L ve KHC grubu ALT ortalaması kontrol grubundan daha yüksek ve aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark mevcutdu ($p<0.001$).

KCS grubu ile kontrol grubu VEGF değerleri sırasıyla 198 ± 130pg/ml ve 78 ± 27pg/ml idi ve KCS grubunun kontrol grubuna göre VEGF değeri daha yüksek idi ama aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0.06$). AST düzeyleri sırasıyla 67.9 ± 49.7 U/L ve 24.0 ± 13.4 U/L idi ve KCS grubunun AST değeri kontrol grubuna göre daha yüksek ve aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark mevcutdu ($p<0.001$). ALT değerleri sırasıyla 62.7 ± 60.9 U/L ve 20.9 ± 14.3 U/L idi ve KCS grubu ALT değerinin kontrol grubuna göre yüksekliği istatistiki açıdan anlamlı değildi ($p=0.2$).

KHC grubundaki hastalarda VEGF değerleri ile AST (p=0.004, r= 0.47) arasında pozitif korelasyon, HCVRNA ile ALT arasında (p=0.01, r=0.56), HCVRNA ile T.Bilirubin arasında (p=0.0004, r=0.56) ve HCVRNA ile D. Bilirubin (p=0.001, r=0.53) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

KCS grubundaki hastalarda HCVRNA değerleri ile AST (p=0.002, r=0.843), HCVRNA ile ALT (p=0.003, r=0.82) arasında pozitif korelasyon tespit edilirken, VEGF değerleri ile diğer parametreler arasında korelasyon tespit edilemedi.

SUMMARY

The relationship between serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and viral load and serum aminotransferase levels in chronic hepatitis C and liver cirhosis

Angiogenesis plays an important role in many physiological events in our body such as wound healing, menstrual cycles and embryogenesis. Pathological angiogenesis and neovascularization occur in association with tumor growth and metastasis, proliferative retinopathies and ischemic diseases. The phases of angiogenesis is under the control of many growth factors and regulatory proteins

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an endothelial cell-specific growth factor and plays regulatory role in physiological- pathological angiogenesis. In addition to being the most important factor for angiogenesis, VEGF also plays an important role in neovascularization of many tumors and normal tissues. Some studies indicated that there was important role of angiogenesis at many events of our body

In our study, we aimed to compare the significant difference between serum AST, ALT, and HCVRNA with the level of VEGF in patients with chronic hepatitis C and liver cirhosis.

In our study, the VEGF serum levels of the CHC (Chronic Hepatitis C) group and the control group were respectively 255 ± 237pg/ml and 78 ± 27 pg/ml ($p<0.001$). The VEGF values were statisticaly significant high in CHC group according to the control group ($p<0.001$). The AST values of CHC and control group were respectively 54.5 ± 66.1 U/L and 24.0 ± 13.4 U/L and the AST values were statistically significant high in CHC group according to the control group ($p<0.01$). The ALT values of CHC and control group were respectively 62.7 ± 60.9 U/L and 20.9 ± 14.3 U/L and the ALT values were statistically significant high in CHC group according to the control group ($p<0.001$).

The VEGF values of cirhotic patients and the control group were respectively 198 ± 130pg/ml and 78 ± 27pg/ml and the VEGF value of LC was high according to the VEGF value of control group but statistically significant difference between them could not be

detected (p=0.06). The AST values of cirhotic patients and control group were respectively 67.9 ± 49.7 U/L and 24.0 ± 13.4 U/L and and the AST values were statistically significant high in LC group according to the control group (p<0.001). The ALT values of cirhotic patients and control were respectively 62.7 ± 60.9 U/L and 20.9 ± 14.3 U/L and the high value of the ALT in LC group according to the ALT value of the control group was not statistically significant (p=0.2).

In the patients of the CHC group, positive correlation was determined between the VEGF and the AST values (p=0.004, r= 0.47). Positive correlation was determined between the HCVRNA values and the ALT (p=0.01, r=0.56), total bilirubin (p=0.0004, r=0.56), direct bilirubin (p=0.001, r=0.53) values.

In the patients of the LC group while a positive correlation was determined between the HCVRNA values and AST (p=0.002, r=0.843), ALT (p=0.003, r=0.82), no correlation was observed between the VEGF values and the other parameters.

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridea ailesi içerisinde Hepacivirüs adıyla ayrı bir cins olarak sınıflandırılmakta olup; küremsi, kılıflı (zarflı) ve yaklaşık 50 nm büyüklüğünde bir RNA (Ribonükleik asit) virüsüdür. Klonlanan HCV genomlarının, nükleotid ve aminoasit sekanslarının incelenmesi, bu virüsün yeni bir etken olduğunun anlaşılmasının yanı sıra onun hem hayvan pestivirüslerine (Bovine diarrhoea virüs, Hog cholera virüs) hem de insan flavivirüslerine (Yellow fever virüs, Dengue fever virüs) ve son zamanda bulunan hepatit G virüsüne (HGV) akraba olabileceğini göstermiştir (1).

HCV infeksiyonları, asemptomatik taşıyıcılıktan, akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere kadar gelişen patolojilere neden olabilir (2).

Kronik hepatit C (KHC)'li hastalarda fibrozis gelişmesini, serum transaminazlarının her ikisinin de (AST, aspartat aminotransferaz ve ALT, alanin aminotransferaz) sürekli olarak yüksek seyretmesi akla getirirse de AST yüksekliğinin ALT den daha öngörebilir bir marker olduğuna dair yayınların varlığı (3) ile birlikte HAİ (Hepatik aktivite indeksi) ile ALT düzeyi arasında önemli korelasyonun olmadığını gösteren yayınlar da vardır (4).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 6. kromozumun kısa kolunda (6p21.3) lokalize (5,6), molekül ağırlığı yaklaşık olarak 34-46 kDa (kiloDalton) olan homodimerik bir glikoproteindir (7).

VEGF, endotel hücreleri için bir büyüme faktörü ve fizyolojik ve patolojik anjiogenez için düzenleyici görevi görmektedir (5). VEGF, normal doku ve birçok tümör neovaskülarizasyonunda önemli rol oynar. Anjiogenezde en temel ve en önemli faktördür (7).

Karaciğerde bulunan hepatositler, hepatik stellate hücreler, Kupffer hücreleri ve inflamatuar infiltrat içinde bulunan lökositler gibi çeşitli hücreler VEGF üretebilirler (8).

KHC' li hastalarda serum transaminaz düzeyleri, hepatik inflamasyonun derecesi ve fibrozisin evresi ile serumda çözünebilir anjiogenetik faktörler (ÇAF) arasında önemli korelasyon bulunduğunu ve KHC' li hastalarda artmış ÇAF bulunduğunu ve hastalığın progresyonu veya tedaviye cevabı gösteren non-invazif marker olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (8,9).

Bu çalışmamızda amacımız; Hepatit C virüs infeksiyonu sonucu meydana gelen kronik karaciğer hastalarında serum AST, ALT ve HCVRNA (Hepatit C virüs Ribonükleik asit) düzeyleri ile Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü arasında bir ilişkinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

II. GENEL BİLGİLER

HEPATİT C VİRÜSÜ

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya'da HCV infeksiyonunun ortalama sıklığı % 3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile infekte hasta vardır. Gelişmiş ülkelerde anti-HCV sıklığı %1-2 arasında değişmektedir (10). HCV, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kanser (HCC) gibi kronik karaciğer hastalıkları gelişmesinde rol alan önemli etyolojik ajandır (11). Dünya Sağlık Örgütü'nün raparuna göre 2001 yılında kronik karaciğer hastalığından ölümlerin 280.000' den fazlası HCV infeksiyonu ile ilişkilidir (12).

HCV, 1989 yılında tanımlanmıştır ve bütün karaciğer hastalıklarının yaklaşık % 25-40 kadarından sorumludur. Virüsün replikasyon hızının 10^{11}-10^{12} viryon/gün gibi çok yüksek olması ve yarı ömrünün 2-3 saat sürmesi kronik karaciğer hastalığına yüksek oranda yol açmasındaki önemli etkenlerdir. Polimeraz ile hata düzeltme (proofreading) özelliğinin olmaması da, sentezlenen her bir genoma bir mutasyon olacak kadar yüksek moleküler heterojeniteye yol açar. Virüsün yaşam siklusunun bütün basamaklarını gösterecek bir hücre kültür sistemi henüz geliştirilememiş olsa da, düşük düzeyde HCV replikasyonu lenfoid hücre dizilerinde gerçekleştirilmiştir (13). Ülkemizde genel populasyonda anti-HCV pozitifliği yaklaşık %0.6 kadardır (14). Erzurum ve çevresinde 568 kişi alınarak yapılan bir çalışmada hepatit C seroprevalansı % 1,2 olarak bulunmuştur (15).

HEPATİT C VİRÜSÜNÜN YAPISI

HCV, Flaviviridea ailesi içerisinde Hepacivirus adıyla ayrı bir cins olarak sınıflandırılmakta olup küremsi, kılıflı (zarflı) ve yaklaşık 50 nm (nanometre) büyüklüğünde bir RNA virüsüdür. Klonlanan HCV genomlarının nükleotid ve aminoasit sekanslarının incelenmesi, bu virüsün yeni bir etken olduğunun anlaşılmasının yanı sıra onun hem hayvan pestivirüslerine (Bovine diarrhoea virüs, Hog cholera virüs) hem de insan flavivirüslerine (Yellow fever virüs, Dengue fever virüs) ve yeni bulunan hepatit G virüsüne akraba olabileceğini göstermiştir. Viryonun gösterilmesi ve akraba viruslarla benzeştirme yolu ile küremsi partiküllerin 50-65 nm çapında ve yaklaşık

olarak 6 nm boyunda küçük çıkıntıları olan lipoprotein bir kılıfa sahip olduğu ve bu kılıfın büyük olasılıkla, ikozahedral simetrili 30-35 nm çapında bir nükleokapsidi çevrelediği anlaşılmıştır (1).

HCV genomu bir ORF (open reading frame, okuma çerçevesi) içeren tek pozitif sarmallı bir RNA' dan oluşur. Genom yaklaşık olarak 3000 aminoasitlik bir tek poliproteini kodlar. Bu poliprotein daha sonra parçalanarak, virüsün yapısal ve yapısal olmayan 10 ayrı proteinini oluşturur. Bunlar bir kapsid (core) ,en az iki adet zarf (envelope, E1 ve E2), fonksiyonu bilinmeyen p7 proteini ve en az 6 tane yapısal olmayan protein (non-structurel, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) dir (16).

HCV, sahip olduğu genom yapısı ile, yalnızca viral replikasyonda değil, çeşitli hücresel fonksiyonlarda da görevli proteinleri kodlayan, yaklaşık olarak 9.6 kilobaz uzunluğundadır ve yaklaşık olarak 3000 aminoastlik bir protein kodlar (17,18).

Bu genom hem RNA yapısal elamanlarını hem de HCV proteinlerini kodlayan bilgiye sahiptir. Duyarlı bir hücreye (hepatosit) girdikten sonra, genomu oluşturan RNA partikülden salınır, ribozomlara bağlanır ve translasyona uğrar. HCV' nin pozitif duyarlı bir RNA virüsü olarak değerlendirilmesinin nedeni viryonun tümüyle bir haberci (messenger) RNA (mRNA) olarak işlev görmek üzere donanmış tek sarmallı bir RNA içermesidir. Memeli mRNA' larına benzemeksizin virüsün genomu ne 5' cap yapısına nede 3' ucunda bir poly(A) sekansına sahiptir. Buna karşılık genom 5' ve 3' uçlarında translasyona ugramayan bölgelere (NTR, non –translated regıon, UTR) sahiptir ki bunlar stabil sekonder ve tersiyer yapıları şekillendirirler (1).

Genomun 5' ucunda bulunan 341 nükleotidlik NTR bölgesi, şuşlar arasında yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir (19). Bu özellik HCV viremisinin saptanması ve kantifikasyonu çalışmalarında hedef bölgesi olması sonucunu doğurmuştur. Başka bir deyişle, bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda ve halen kullanılan rutin tanı kitlerinin hepsinde hedef bölge 5' NTR olmuştur. Bu bölge HCV proteinlerinin translasyonu için gereken işlemler yapmaktadır (20, 21).

5'-NTR bölgesi 4 stem-loop yapısı (uygun dizilerin birbirlerine bağlanması sonucu oluşan bir kök ve bağlanmayan bölgelerin bir halka oluşturduğu yapı) ve bir pseudoknot yapısı bulundurur ki bunlar IRES (Internal Ribosome Entry Site) yapısının oluştururlar. Bu mekanizma antiviral ajanlar için potansiyel hedeftir (22).

5'- NTR, ORF' nin başlama (start) kodonunun hemen proksimalinde, ribozomlara doğrudan bağlanmaya olanak tanıyan bir IRES' e sahiptir ve böylelikle bir cap yapısına sahip olmadığı halde ORF' nin translasyonu başarılır. HCV IRES' inin yeri 344-354. nükleotidler olarak tanımlanmıştır ve bu nedenle core proteinini kodlayan

bölgenin ilk 13 nükleotidi ile örtüşür. RNA genomunun yaklaşık ilk 45 nükleotidi translasyon için gerekli değildir; ancak bu sekansın RNA replikasyonu ile ilgili olması olasıdır. HCV RNA' sının 3' ucunda ise ORF stop kodonunu izleyen değişken sekanslar bulunur, uzunlukları farklı olabilir ve 98 nükleotidlik ileri derecede korunmuş bir sekansın RNA replikasyonu için önemli olduğu yollu veriler elde edilmiştir (1).

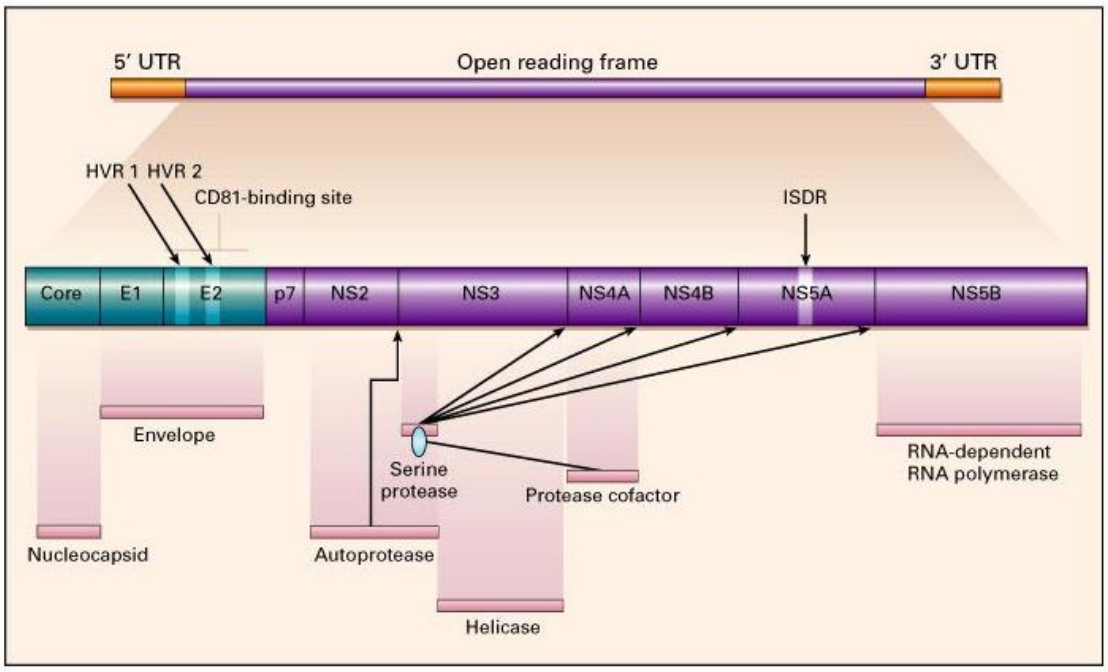
HCV nin 3' UTR bölgesi yaklaşık 27 ile 54 nükleotidi kapsamaktadır. Virus replikasyonunda, negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynayan bir 'replikaz tanıma bölgesi' olarak işlev gördüğü sanılmaktadır. Replikasyon sırasında bu bölge NS3 ve NS5A ile etkileşmektedir (23).

HCV nin 'protein kodlayan' bölgesi büyük tek bir polipeptit protein kodlamaktadır. Bu polipeptid sonradan virüs ve konak proteaz enzimleri tarafından kesilir ve işlevsel olarak farklı proteinler oluşur. Poliproteinin N ucundan itibaren yaklaşık dörtde bir bölümü virüse ait yapısal proteinleri, kalan kısım ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur. Genler şu şekilde sıralanabilir. 5'-Core-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4B-NS5A-NS5B-3'. Bunlardan son beş tanesi (NS3,NS4A,NS4B,NS5A ve NS5B) 'viral replikaz kompleksi' adı verilen enzim kompleksidir ve replikasyonda rol alırlar. p7 ve NS2 replikasyon için gerekli değillerdir. Virüsün proteinlerinin toplanmasında işlevleri vardır.

Öz (C) proteinin önemli bir işlevi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini gerçekleştirmektir. Bunun dışındaki işlevleri birçok hücresel sürecin modulasyonunda rol almak şeklinde özetlenebilir (24).

Zarf proteinleri olan E1 ve E2 ileri derecede glikolize tip 1 transmembran proteinleridir ve stabil heterodimerler oluştururlar. Konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidirler. Virus partikülünün lipit kılıfı içerisine gömülüdürler (25).

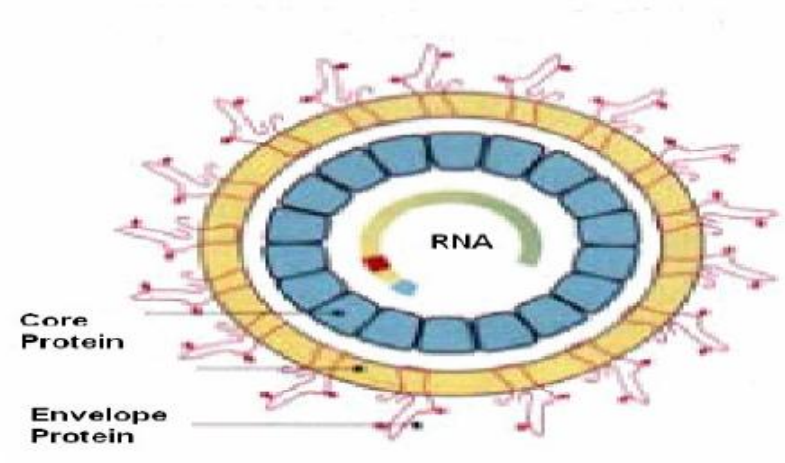
HCV zarf proteini E2, nötralizan antikorlar için hedeftir. HCV insan hücresine tetraspanin CD81 ile E2 arasındaki ilişki sayesinde bağlanır ve bu varsayılan bir viral reseptör komponentidir. E2 geninin önemli bir özelliği ilk 27 aminoasidine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu bölge 'hypervariable region-1' (HVR -1) olarak adlandırılmaktadır. Bu aminoasitler HCV genotipleri arasında ve hatta aynı genotipin alt tipleri arasında bile % 80 den fazla değişkenlik göstermektedir. HVR-1 bölgesinin nötralize edici epitoplar taşıyabileceği ve immün seleksiyon için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altında olduğu düşünülmektedir (26). Hepatit C virüsünün genomik yapısı Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1: Hepatit C Virüsünün genomik yapısı (44 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

Bir diğer çok değişken bölge (HVR-2) genotip 1 ile enfekte hastalarda E2 glikoproteininde bulunmuştur. Yedi aminoasitde % 100 dizi farkı gösterilmiştir (26). E2 karboksi ucundan sinyal peptidaz ile kesildiğinde p7 (NS2A) olarak isimlendirilen proteini oluşturur. Bu 63 aminoasitlik, küçük hidrofobik polipeptidin, viroporin gibi rol oynadığı bilinmektedir, ama bu bölge çıkarıldığında virüs enfekte olma özelliğini kaybetmektedir.

Yapısal olmayan (nonstructural, NS) proteinler, virusun replikasyonu ile ilgilidirler. NS2 ve NS3, NS2/3 bileşkesinin ayrılmasının sağlayan oto-proteazdırlar. NS3 çok işlevli olup, işlevlerinin arasında serin proteaz ve helikaz aktivitesi de bulunmaktadır. NS4A ürünü, NS3 proteaz enzimi için kofaktör olmaktadır. NS4B, NS5A ve p7' nin fonksiyonları henüz bilinmemekle birlikte, NS5A' nın kısa bir bölümünde dizi polimorfizminin interferona duyarlılığı belirleme bölgesi (Interferon Sensitivity Determining Region, ISDR) interferona direnci belirlediği ve bunun genotiplerle bağlantılı olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir. NS5B ürünü olan enzim ise RNA' ya bağımlı RNA polimeraz işlevi gören replikasyondaki en önemli enzimdir (27). Hepatit C virüsünün şematik yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: HCV' nin şematik yapısı

HCV GENOMUNUN ÇEŞİTLİLİĞİ

Birçok RNA virüsü gibi HCV' de yüksek oranda mutasyona uğrayabilir ve bu virusa genomik heterojenite sağlamaktadır. Bundan dolayı, hastalığın tanısı, tedavisi ve aşı geliştirilmesi için zorluk oluşturmaktadır (28). Yüksek heterojenlik, replikasyonda HCV' nin diğer pozitif sarmallı RNA virüsleri gibi RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin 'proofreading' aktivitesinin (3' 5' ekzonükleaz düzeltici okuma etkinliğinin) olmaması ile açıklanmaktadır (29). Bu nedenle yeni sentezlenen RNA sarmallarına yanlış girmiş bazları uzaklaştırıcı önemli bir onarım mekanizması çalışmamaktadır. Bu yüzden HCV sürekli olarak mutasyona uğrar ve asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak in vivo bulunmaz. HCV nin genetik çeşitliliği karmaşıktır ve dört hiyerarşik katman içerisinde sınıflandırılmaktadır. Genotipler, subgenotipler (subtipler), izolatlar (suşlar) ve türümsüler. Her bir katman bir öteki ile özdeş olmayan, ancak hem farklı bireyler arasında hem de aynı bireyde çeşitlilik gösteren virusları içerir (1).

HCV viryonlarının kandaki yarı ömrü 2,5 saat olduğu için kronik olarak infekte olan bir kişide her gün 1.0x10^{12} yeni viryon oluştuğu hesaplanmaktadır. Bu şekilde, genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı, virüs topluluğunun genişliği, infekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid fazlalığından oluşan, birbirinden faklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar 'quasispecies' (türümsü) olarak adlandırılmaktadır (30).

HCV genom yapısının infekte konakta oluşan bu özelliği sayesinde, yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları, diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak infeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve infeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç ya da bağışılık sisteminden kaçıştır (20).

HCV nin genetik çeşitliliği genomu boyunca farklılılar gösterir. En iyi korunmuş bölgeler 5' NTR bölgesi içindeki kimi bölümlerle terminal 3' NTR bölgesidir. ORF içinde ise en iyi korunmuş bölge kapsid (C) proteinidir ve bunu NS3 ile NS5 izler. Genomun en heterojen bölgeleri, proteinin (E1ve E2) kodlayan genleridir. E2 geninin N ucundaki 31 aminoasitlik bir bölgecik, tüm HCV genomunun en değişken bölgesidir ve birinci aşırı değişken bölge (hypervariable region, HVR-1) adıyla anılır. İkinci bir aşırı değişken bölge (HVR-2), hemen HVR-1' in 3' tarafında yerleşmiştir ancak sadece genotip1b suşlarında gözlenmektedir (1).

Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunları grup ve alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma, genotiplerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Genel olarak kabul gören bir sınıflandırmaya göre, bugün bu genotiplerin ana tipleri arap harfleri ile (1,2,3…), alttipleri ise küçük latin harfleri (a,b,c,…) ile anılmaktadır (1a, 2b, 3c). Bugün kimi aratırmacılara göre 6, kimisine göre ise 11 ana HCV tipi bulunmaktadır. Bunların çeşitli alttiplerle beraber 70'e ulaştığı bildirilmektedir. Farklı genotipleri arasında dizi benzerliği %55-72 arasında değişebilmektedir. Alt gruplarda bu oran %75 ile %86 arasındadır. İzolatlar ise kendi aralarında %88 gibi bir dizi benzerliği gösterirler. Esas olarak 1,2 ve 3 no' lu genotipin tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğü, 1b' nin Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ve Güneydoğu Asya' da ana genotipi oluşturduğu, bugün genotiplerle ilgili söylenebilecek en önemli özelliktir. Genotiplerin toplumlarda dağılımı, risk grupları, yaş gibi faktörlerle de değişiklik göstermektedir (20).

HCV ile yapılan sekans çalışmaları sonucunda dünyada 6 majör HCV genotipi belirlenmiştir. Bu genotipten 1a, 1b, 2a, 2b ve 3a tipleri tüm dünyada yaygın olarak gözükürken tip 4, 5 ve 6 sadece bazı bölgelerde görülmektedir. Türkiye' de yapılan çalışmalarda, dünya geneline benzer olarak baskın HCV genotipinin 1b olduğu gösterilmiştir (31). Yine Ural ve arkadaşları tarafından Konya bölgesinde yapılan bir araştırmada 80 HCVRNA' sı pozitif olgunun genotip tayininde % 100 oranında genotip 1b tespit edilmiştir (32).

Bugün genotiplerle ilgili yapılan birçok çalışma sonuçlarına göre belli genotiplerin hastalığın tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdiği söylenebilmektedir. Özellikle hastalarda HCV genotip 1b ile infeksiyon ve viral yükün yüksekliği IFN (interferon)' a düşük düzeyde yanıt ya da yanıtsızlıkla birbirinden bağımsız faktörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Uzun süreli yanıt elde edebilen hastalar (long-term responders, LTR) genotipleri açısından incelendiğinde, genotip 2 ve 3 ile enfekte olmuş hastalarda, 1b ve 1a ile enfekte olanlara göre HCVRNA' nın serum, karaciğer hatta mononükleer lökositlerden eradikasyonu belirgin şekilde daha fazla olmaktadır (20).

HCV NİN BULAŞ YOLLARI

HCV infeksiyonu daha sık olarak, hapishanelerde yaşayanlarda, infekte kan ile perkutan teması olanlarda, intravenöz (i.v) ilaç kullananlarda, hemofili hastalarında ve hemodializ hastalarında gözlemlenir. Cinsel yolla da bulaşabilmesine rağmen, bu yolla bulaşın çok etkili olmadığı gözlemlenmiştir. Multipl seksüel partneri olan kişilerde yüksek prevalans mevcutdur. Vertikal bulaş, yaklaşık olarak %2 ve annede eş zamanlı HIV (Human Immünodeficiency Virüs, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) koenfeksiyonu olması durumunda % 20 civarında gözlemlenmektedir (33).

İnfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu HCV infeksiyonunda en iyi bilinen bulaş şeklidir (16). Hemodializ hastaları, genel olarak anti-HCV prevalansının yüksek olduğu hastalardır (34). Organ transplant alıcıları HCV infeksiyonu için ciddi risk taşırlar. Anti-HCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin %5 inde perinatal bulaş olabilir. 3. trimestırda yüksek HCV viremisi ve HIV ile koinfeksiyon varlığında bebeğe geçiş 2-4 kat artar. Bulaş riskini artıran diğer faktörler i.v uyuşturucu bağımlılığı ve HCV genotipidir. Annede HCVRNA negatif ise risk sıfıra yakındır. Bulaş riskini azaltmak için gebe kadınlara antiviral tedavi kontrendikedir (10).

HCV nin cinsel yolla bulaştığını göstermek oldukça güç olmasına rağmen, birden çok cinsel partneri olan kişilerde risk belirgin olarak daha yüksektir (10). Nonparenteral bulaş; intrafamilyal bulaş, parenteral olmayan uyuşturucu kullanımı gibi yollarla da olmaktadır. Ayrıca HCVRNA; ter, idrar ve tükrük gibi birçok vücut sıvısında tespit edilmiştir. Vücut sekresyonlarındaki HCVRNA çok düşük titrededir. Vücut sıvıları HCV bulaşmasında araç olabilmekle beraber, bulaşmanın etkinliği oldukça düşüktür (35).

Ülkemizde Tokat bölgesinde yapılan anti-HCV pozitif hastalarda yapılan çalışmada, hastaların % 68 inde diş tedavisi, %63.4 ünde küretaj, % 60 ında hastanede yatma, %59.8 inde cerrahi girişim gibi bir risk faktörü belirlenmiştir. Kan transfüzyonu, ancak hastaların dörtde birinde bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (36).

HCV İNFEKSİYONUNDA PATOGENEZ VE İMMÜNOPATOGENEZ

HCV virüsü, konakçıya parenteral yoldan girer. Kan yoluyla karaciğere ulaşan virüs, olasılıkla kapsidindeki E1 protein aracılığıyla hepatosit yüzeyindeki LDL reseptörüne bağlanır ve hücreye girer. Hücre içinde kılıfından ayrılan viral RNA, replikasyonda gerekli olacak proteinlerin sentezi için translasyona uğrar. RNA replikasyonu ise, RNA' ya bağımlı RNA polimeraz enzimi sayesinde düz ER (Endoplazmik Retikulum)' da meydana gelir. Replikasyon sırasında sık sık mutasyonlar meydana gelir ve böylece hastada aynı anda az çok farklı genotipte virüsler bir arada bulunur. Bu özelliğin infeksiyonun kronikleşmesinde ve aşı çalışmalarının çıkmaza girmesinde büyük rolü vardır. Replikasyon ürünü RNA' lar ile sentezlenmiş olan viral peptidlerin birleşmesiyle meydana gelen yeni viryonlar, hücre zarından tomurcuklanarak hepatositi terk ederler (37).

HCV infeksiyonunun patogenezi ve kronik infeksiyonlu hastalarda hepatoselüler injurinin ve viral persistansın mekanizması, henüz ayrıntıları ile açıklığa kavuşmamıştır. Genel olarak viral infeksiyon hem sitopatik etkisi ile ve hem de immün ilişkili hasar verme mekanizmaları ile hücresel injuriyi meydana getirmektedir (38). İnfeksiyon sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının hem doğrudan HCV' ye, hem de infeksiyona karşı gelişen bağışık yanıt elemanlarına bağlı olması olasıdır. Yüksek titrelerde HCVRNA' nın dolaşımdaki varlığına karşın kimi olgularda hafif hepatit bulgularını saptanması, virüsün doğrudan sitotoksik etkisinin eğer varsa küçük bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (1).

HCV' nin E2 proteini ile hepatositler ve B lenfositler dahil bazı hücrelerin CD81 molekülüne bağlanarak hücreye girdiği düşünülmektedir (39). Dolaşımdaki anti-HCV antikorlarının hepatosit injürisindeki rolunü tam olara ortaya onamamıştır. İmmünohistokimyasal çalışmalar HCV antijenlerinin sitoplazamada expresse edildiği halde karaciğer hücresi membranında olmadığının göstermiştir (40)**.** CD8+ T lenfositler antiviral immün savunmada önemli rol oynarlar. Akut hepatit C' li hastalarda ilk 6 ay süresince, çeşitli HCV epitoplarına karşı etkin bir CD8+ T hücre yanıtı oluşmakta ancak ilk 6 aydan sonra (kronik karakter kazananlarda) bu yanıt belirgin bir şekilde düşmektedir. Buna göre IFN-γ sentezleyen HCV spesifik CD8+ T hücre etkinliği ile akut HCV eradikasyonu arasında oldukça keskin bir ilişki vardır. Ancak bu etkinin 6 aydan sonra neden tükendiği açıklanamamıştır (41).

İzleyen çalışmalarda HVR-1 bölgeciğinin N terminal 16 aminoasidine karşı gelişen antikorların hastalığın iyileşmesinde rolü olduğu ve bu yanıtın iyileşen akut

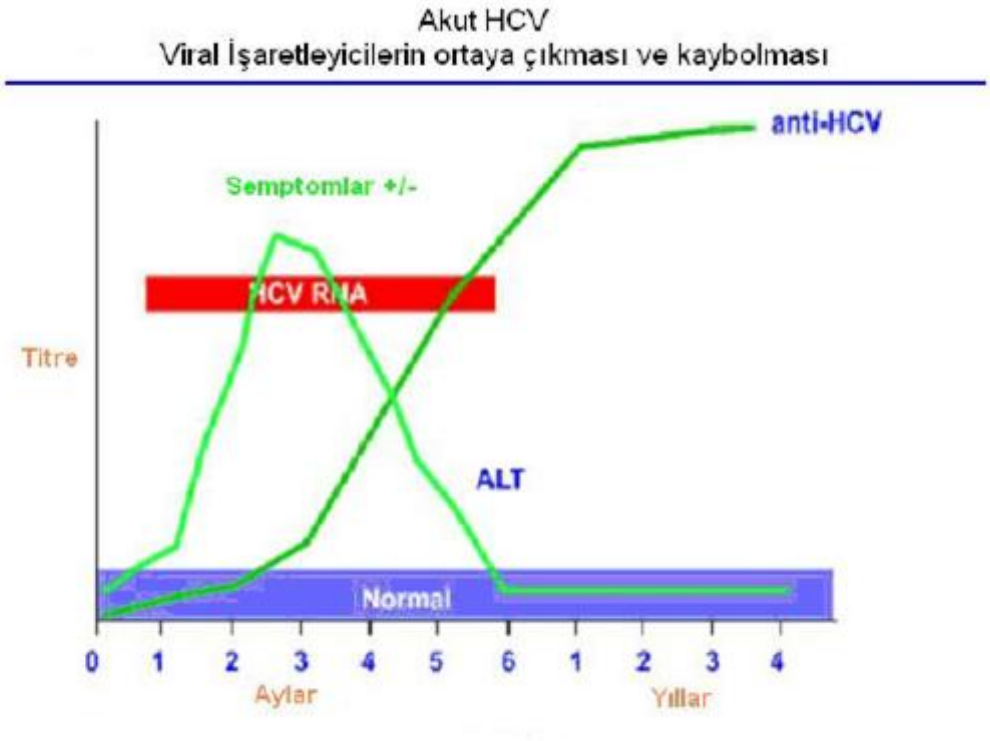
hepatit C olgularında erken dönemde ortaya çıktığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir (1). Veriler açık olmamakla birlikte, bazı genetik faktörler HCV infeksiyonunda klinik gidişi etkileyebilir. Örneğin, HLA-DR5 alelini taşıyanlarda HCV infeksiyonu asemptomatik gidiş izlemektedir. Otoimmün olaylar HLA-A-B8-DR3 haplotipini taşıyanlarda anlamlı olarak daha sık saptanır (37).

KLİNİK ÖZELLİKLER VE DOĞAL GİDİŞ

HCV' nin primer hedef organı karaciğerdir, bununla beraber virüs kemik iliği, böbrek, monosit –makrofaj, B lenfosit ve granülositlerde de tespit edilebilir. Quasispeciesler bu hücre tropizmde rol oynamaktadır. Bugün için dünyanın çeşitli bölgelerinde toplanan HCV varyantları, HCV filogenetik ağaçta ana dallara karşı gelecek şekilde tiplere ve bazı majör grupların içindeki sekanslarla ilişkili olacak şekilde de subtiplere ayrılır (42).

AKUT HEPATİT C

Akut hepatit C' nin klinik bulguları oldukça siliktir. Ancak % 5-10 olguda tipik ikterik hepatit ortaya çıkar. En önemli laboratuar bulgusu, serum transaminazlarında özellikle ALT düzeyinde artıştır (16). Akut hepatit C genel olarak diğer akut viral hepatitlere benzer. Klinik ve labaratuar bulgularının daha silik olması ve aşikar sarılığı olan klasik ikterik hepatit tablosunun çok daha seyrek(<%25'i semptomatik, ciddi – ikterik akut hepatit tablosu %5-10) görülmesi başlıca özellikleridir. Klinik olarak aşikar hepatitli hastalarda prodromal dönem (ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı vb.) ve takiben hepatomegali, ikter, halsizlik ile karekterli ikterik dönem oluşur. Hastalarda iyileşme ile beraber fizik bulgular normalleşir (37). HCV 'e maruz kaldıktan 7-8 hafta (ortalama 2 ile 26 hafta) içinde klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Hepatit C infeksiyonunda tanı akut faz esnasında nadiren konulabilir. Hastaların çoğunda ya hiç semptom yoktur veya orta dereceli semptomlara sahiptirler Çok nadir olarak fulminan hepatit bu dönemde tanımlanmıştır (43). Akut hepatit C infeksiyonunda viral parametreler Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Akut Hepatit C virüs infeksiyonunda viral parametreler

KRONİK HEPATİT C

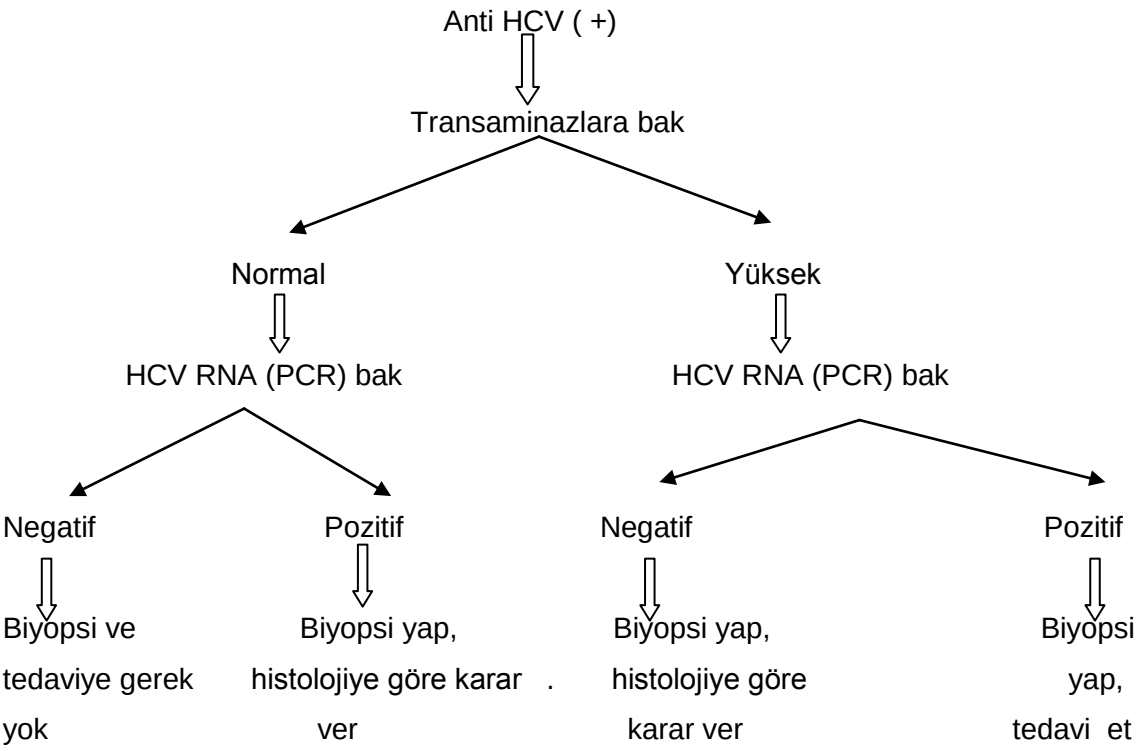
Kişilerin çoğunda akut infeksiyon kronik infeksiyona ilerler ve vireminin kendiliğinden temizlenmesi nadirdir. Kronik hepatit C (KHC)' li çoğu hasta asemptomatiktir veya siroz gelişene kadarki dönemde hafif dereceli nonspesifik semptomlara sahiptirler. (44). Ancak bazı hastalarda akut hepatit C deki semptomlara benzer şekilde halsizlik, çabuk yorulma, kas-eklem ağrıları ve karında sağ üst kadran ağrısı olabilir (45,46).

Hastaların çoğunda fizik muayene bulguları eğer varsa, hastalığın ileri evrelerine kadar hepatomegali (bazende splenomegali) ile sınırlıdır. Bazen bu bile yoktur. Hafif bir splenomegaliye portal hipertansiyon gelişmeden de rastlanabilir. KHC' lilerin bazılarında siroz gelişmeden trombositopeniye rastlanması bununla ilişkili olabilir (46). Kronik hepatit C tanısında izlenilebilecek algoritm Şekil 4'te gösterilmiştir.

Kronik HCV infeksiyonu otoimmün hastalıkları tetikler. HCV ile esansiyel mikst kriyoglobulinemi, membranoproliferatif ve porfiria kutenea tarda arasında kuvvetli bir

ilişki vardır. Kronik HCV infeksiyonunun Mooren kornea ülseri,Sjögren's sendronu,liken planus,Hashimato tiroiditi ve B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarla da ilişkili olduğu bilinmektedir (12).

Kronik C hepatitinin tanısı aşağıdaki algoritmaya göre konulabilir.



Şekil 4: Kronik C Hepatit Tanısında İzlenebilcek Algoritm ('Güler S. Kronik Viral Hepatitler(içinde) Memik F(yazar) Klinik Gastroenteroloji. İstanbul Nobel&Güneş.2005.S:578-589' adlı kaynaktan alınmıştır.)

HCV infeksiyonunun tanısında bugün için kullanılan en pratik yöntem kanda anti-HCV antikorlarının belirlenmesidir. Oluşan antikorlar immüniteyi değil, HCV infeksiyonunu gösterirler. Bir diğer tanı yöntemi moleküler tekniklerle HCV-RNA' nın dolayısıyle vireminin tespit edilmesidir. HCV RNA tayini HCV infeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir.(12)

KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu (KCS), önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sebep, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika' da çoğunlukla alkol tüketiminin fazla olması iken, dünyanın diğer birçok bölgesinde ise viral hepatitlerdir. Karaciğer yapısının yaygın olarak hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüller oluşumu ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici hastalıktır. Ülkemizde en önemli sebep, kronik viral hepatit B ve C olup, alkolik ve bilier hastalıklar onu izlemektedir. Sirozun karakteristik bulgusu, artmış olan bağ dokusu sonucu karaciğer makroskopik görünüşü, histolojik yapı ve dolaşımının bozulmasıdır. Neticede normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır. Karaciğer sirozunda da semptom olarak halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun kanaması veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, impotans (erkeklerde), kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk memelerde büyüme (erkeklerde), menstruasyon değişiklikleri (bayan) ve ödem görülebilir (47).

ANJİOGENEZ

Anjiogenezis; var olan bir damardan multistep proçeslerden sonra yeni kan damarlarının oluşması olarak tanımlanan, vücutda doğal olarak ortaya çıkan bir süreç olup bazı durumlarda patolojik de olabilir. Normal menstrüel siklusun endometrium ve ovaryumdaki evrelerinde, pediatrik hemanjiyomlar, romatoid artrit, proliferatif retinopati ve yara iyileşmesi gibi patofizyolojik olaylarda rol oynar (48).

Ovulasyon, uterusun menstrual siklusu, plasentanın oluşumu fizyolojik anjiogeneze bağlıdır (49). Ovaryumda corpus luteumun oluşması esnasında kan damarlarının proliferasyonu ve uterusta endometrial kan damarlarının büyümesi esnasında poteinlerin ve VEGF mRNA' sının ekspresyonu meydana gelir (50).

Angiogenezis için gerekli basamaklar, ekstraselüler matrikste yeniden modellenme, endotel hücre migrasyonu, proliferasyonu, kapiller diferansiyasyon ve tüp formasyonudur (51).

Angiogenez esnasında endotel hücreleri sessiz hallerinden, hızla çoğalan şekle dönmektedirler. Fizyolojik angiogenezde bu olay fokal ve kısa süreli iken (örneğin; over foliküllerinde birkaç haftaya kadar devam edip durmaktadır) patolojik anjiogenezde hala fokal bir proçes olmakla beraber aylar ve yıllarca devam etmektedir. Bügün için progressif tümör büyümesi ve metastazın angiogeneze bağlı olduğu bilinmektedir.

Anjiogenezis bloke edildiğinde tümör hücre proliferasyonu devam etmektedir. Ancak bu durum yüksek oranda tümör hücre apoptozis ile dengelenmektedir (52).

Anjiogenezis; çok sayıda proanjiogenik ve antianjiogenik moleküllerin regüle ettikleri oldukça kompleks ve dinamik bir süreçtir. Proanjiogenik faktörler ile antianiogenik faktörler arasında normalde bulunan dengenin proanjiogenik faktörler lehine değişmesi sonucu yeni damar oluşumu meydana gelir (53).

İnsanlarda anjiogenezis, anjiogenezi stimüle eden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü (aFGF, bFGF), anjiopoetin - 1, Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF) gibi proteinler ile anjiogenezi inhibe eden FVIII, kollajenin, trombospondin, fibronektin, α, β, γ İnterferon (IFN) gibi faktörler arasında ince bir denge ile düzenlenmektedir (52).

Anjiogenez oldukça karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşir. Ekstraselüler matriks ve matriksi çevreleyen hücrelerden salınan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri anjiogenezde temel rol oynar (54). Artan kanıtlar, embriyonik gelişme ve hücre diferansiyasyonu esnasında, hedef organlar ve kan damarları arasında parakrin sinyallerin direk rolunu göstermektedir. Damar endotelini oluşturan endotel hücreleri, anjiogenez süreci içinde yer alan temel hücrelerdir. Perisitler ile birlikte kapiller damar duvarlarını oluştururlar ve ana damarları, dalları ve kapiller ağı oluşturucu genetik bilgileri içerirler (55).

Anjiogenezin düzenleme evreleri pek çok büyüme faktörünün ve düzenleyici proteinin kontrolu altındadır. Henüz tüm anjiogenik etkileşimlerin niteliği açıklığa kavuşmamıştır. En büyük olasılık, anjiogenik uyarıcılar ve anjiogenez inhibitörleri arasındaki dengenin normalde damarsal bileşenin sessiz halde kalmalarını sağlıyor olmasıdır. Anjiogenik uyaranların artışı ve anjiogenez inhibitörlerinin azalışı, anjiogenezi başlatmaktadır (54). Anjiogenik ve antianjiogenik faktörler tablo 1' de özetlenmiştir.

Anjiogenik moleküller içinde en önemlisi ve üzerinde en çok durulanı Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör (VEGF) dir. Vascular Permaability Factor (VPF) olarak da bilinir. Önceleri iki ayrı yapı zannedilirken aynı protein oldukları gösterilmiştir ve daha çok VEGF olarak adlandırılmaktadır. VEGF homodimerik, heparin-binding glikoprotein yapısında bir molekül olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştr (56).

Tablo 1: Anjiogenik ve antianjiogenik faktörler (54 nolu ve 'Deveci D.Anjiogenezis, arteriogenezis ve vasküogenezis terimlerinin anlamları ve hipoksik ve / veya iskemik koşullarda anjiogenezis. Genel Tıp Dergisi 2003;13:141-151'adlı kaynaklardan alınmıştır.)

Anjiogenik faktörler	Anti-anjiogenik faktörler
VEGF (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü)	Angiostatin
PGF (Plasental Büyüme faktörü)	Endostatin
FGF (asidik, bazik fibroblast büyüme faktör)	Vazostatin
G-CSF (Granulosit koloni uyaran faktör)	Trombospondin-1
TGFα-β (Transforme edici faktφr α-β)	Vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü
EGF (Epidermal büyüme faktörü)	IFN-α-β-γ
HGF/SF (Hepatosit büyüme faktörü/Scatter faktör)	Heparin
PDGF (Trombosit kökenli büyüme faktörü)	Vaskülostatin
	PAI (Plazminojen aktivatör inibitörü)
	Doku metalloproteinaz inhibitörleri 1, 2, 3, 4 (TİMP-1, -2, -3, -4)

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süperailesinin bir üyesi olan VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) ailesi endotel hücreleri çin özgüldür ve önemli etkileri vardır. Vücutta hem fizyolojik olaylarda, hem de tümör büyümesi ve yayılmasını da içeren patolojik birçok hastalığın etyolojisinde rol alır. Vaskülogenezis ve anjiogenez de önemli derecede rol oynar (57).

VEGF ailesi ilk keşfedildiğinde, kobay derisinde bir vasküler sızıntı başlattığı için Vasküler Permeabilite Faktörü olarak isimlendirilmişti (58). 1980' lerin sonunda ise, bu ailede ilk özel anjiogenik büyüme faktörü ayrıştırıldı ve buna vaskülotropin veya Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü adı verildi (59).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 6. kromozumun kısa kolunda (6p21.3) lokalize (5,6), molekül ağırlığı yaklaşık olarak 34-46 kDa (kiloDalton) olan homodimerik bir glikoproteindir (7).

VEGF, özellikle insanın tüm vücuduna dağılmış, vasküler sistem boyunca dizilmiş endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojendir, vaskülogenez ve anjiogenezde önemli

bir mediatördür ve endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir (60). VEGF, endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve diferasyonuna sebep olması yanında, mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmakta olup, aynı zamanda morfogenez ve kemotaksiste de önemli roller üstlendiği bilinmektedir (61).

VEGF ayrıca nitrik oksit (NO) salınımını uyarır, buda hipotansiyona neden olur. Ayrıca von-Willebrand faktörün (vWf) salgılanmasını artırır ve prostosiklin (PGI2) üretimini uyarır. Vasküler permeabiliteyi histamin ve bradikininden daha fazla artırabilir. Monositler gibi bazı kan hücreleri için güçlü bir kemotaktik ajandır. Ek olarak, insan deri epitelyum hücrelerinin yaşlanmasını geciktirici etkisinin olduğu gösterilmiştir (60). Megakaryositler, VEGF' ün önemli kaynağıdırlar ve trombositlerin α granullerinde depo edilirler (62).

İn situ hibridizasyon ve Northem bloot analizi ile, VEGF/VPF gen ekspresyonlarının, mide mukozası, karaciğer, kalp, adrenal gland, böbrek ve akciğer gibi birçok erişkin dokusunda bulunduğu gösterilmiştir (63).

VEGF ailesi, VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, Plasenta büyüme faktörü (PIGF) ve yılan zehiri VEGF' ü (VEGF –F, svVEGF**)** adı verilen yedi üyeden oluşmaktadır (57). Yakın bir zaman önce Takahashi ve arkadaşları tarafından yılan zehirinde de VEGF' ün yapısına çok benzeyen bir molekül tespit edilmiş ve buna sv-VEGF (VEGF –F) adını vemişlerdir (64).

VEGF-A geni kromozom 6p21.3 teki lokalizasyonda kodlanmıştır. Aynı zamanda human VEGF olarak da bilinir. Şu ana kadar bilinen 6 adet izoformu vardır. Bunlar $VEGF_{121}$, $VEGF_{145}$, $VEGF_{165}$, $VEGF_{183}$, $VEGF_{189}$ ve $VEGF_{206}$ olarak isimlendirilmişlerdir ve isimlerindeki sayılar içerdikleri aminoasit sayılarını göstermektedir (57). Baskın ve en etkin formu $VEGF_{165}$ dir, fakat $VEGF_{189}$' u kapsayan transkriptler, VEGF salınımı olan hücrelerde daha yaygın olarak bulunmuştur (65). Tüm izoformların görevleri tam olarak anlaşılamamıştır. $VEGF_{145}$ kadın üreme organlarından köken alan bazı tümörlerde majör varyantken, $VEGF_{206}$ nadir bir formdur. Bu izoformlardan $VEGF_{121}$ hariç hepsi heparine bağlanmaktadır (50).

VEGF-B, 167 aminoasitli bir proteindir ve VEGFR-1' e bağlanarak monositlerin aktivasyonunda rol alır (66). VEGF-B, iskelet kasında ve çok fazla miktarda kalpde salınmaktadır. VEGF-B, endotel hücrelerde VEGFR-1' e bağlanarak plazminojen aktivatör inhibitör ve plazminojen aktivatörün artışına neden olur. Bu VEGF-B' nin, hücre adezyon ve migrasyonu ve ekstraselüler matriks degradasyon ve regülasyonunda görevli olduğunu düşündürür (50)**.**

VEGF –C, 338 aminoasitden oluşur ve lenfanjiogenezde rol aldığı bildirilmiştir. VEGFR-2 ve VEGFR-3' e bağlanarak vasküler ve lenfatik damarlarda mitojenik etki yapar. VEGF-C' nin Kaposi sarkomunda önemli rol oynadığı görülmüştür (57). VEGF-C, mRNA' sı, düşük düzeyde erişkin kalp dokusunda, plasenta, ovaryum, ince bağırsak ve tiroid glandında salınmaktadır (50).

VEGF-D, 334 aminoasitden oluşur ve VEGF-C gibi lenfanjiogenezden sorumludur. Bu da VEGFR-2 ve VEGFR-3' e bağlanır. VEGF-E, güçlü bir mitojen ve permeabilite artırıcı faktördür. VEGFR-1' e bağlanmayı başaramaz ve VEGFR-2' e seçici olarak bağlanır. PIGF, bu ailenin ilk tanımlanan üyesidir. VEGFR-1' e bağlanarak etkisini gösterir (57).

VEGF RESEPTÖRLERİ

VEGF reseptörleri Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) reseptör ailesi içinde bir alt ailedir ve VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk -1) ve VEGFR-3 (FLT-4) şeklinde tanımlanmışlardır. Bunların her üçü de; homolog yedi immünglobulin (Ig) domain, bir split kinaz içeren intraselüler parça ve bir transnmembran parça içermektedir (66). Embriyogenez esnasında VEGF reseptörleri, vasküler endotelyal hücreler üzerinde oluşurlar. Erişkin dokularında VEGFR-1 ve VEGFR-2 vasküler endotel hücreler üzerinde ve VEGFR-3 ise bazı lenfatik endotel üzerinde salınırlar (67).

Bu üç reseptörün yanı sıra plazmada VEGFR-1' in 7 tane Ig benzeri bölümünün altısını içeren ve kanda serbest olarak dolaştığı tespit edilen bir başka reseptöre rastlanılmış, bunun VEGFR-1' in çözünebilir bir formu olduğu düşünülmüş ve çözünebilir –VEGFR-1 (sVEGFR-1) adı verilmiştir. Bu form VEGFR-1' in kompetitif inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Dolaşımdaki VEGF, bu reseptöre bağlanarak VEGFR-1'e bağlanamamakta, inaktive olmakta ve fonsiyonunu yapamamaktadır. Meme kanseri, beyin iskemisi, preeklampsi gibi patolojik durumlarda yapılan çalışmalarda kanda yüksek miktarlarda sVEGFR-1 bulunmuştur. Yine aynı şekilde VEGFR-2' in de plazmada serbest olarak dolaşan formu olduğu tespit edilmiş ve buna da sVEGFR-2 adı verilmiştir. Bu reseptörün de sVEGFR-1' e benzer şekilde anjiogenezi engelleyici rol oynadığı düşünülmekte ve çalışmalar bu yönde sürmektedir (60).

Bir diğer VEGF reseptörü Nöropilin-1 (NP-1)' dir. NP-1 tirozin kinaz aktivitesi olmayan bir transmembran proteinidir. $VEGF_{165}$' in VEGFR-2' e bağlanmasını

artırmaktadır. Transgenik farelerde yapılan çalışmada NP-1' in, vasküler gelişim kadar nöronal gelişimde de önemli olduğu ortaya konulmuştur (68).

VEGF reseptörlerinin aktivasyonu fosfolipaz –C, fosfoinositol-3 kinaz ve ras GTP az aktivatör proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferasyonunu sağlar (69). VEGF' nin reseptörlerine bağlanmasını heparan sülfat proteoglikanlar düzenlemektedir. Düşük heparin konsantrasyonu VEGF bağlanmasının artırırken, yüksek heparin konsantrasyonu bağlanmayı azaltır (70).

Hipoksi VEGF ve reseptörlerinin yapımını indükleyen en önemli stimuluslardan biridir. Ayrıca düşük glikoz seviyesi ve oksidatif stres de VEGF salınımını uyarır (7).

III.YÖNTEM VE GEREÇLER

1-Hasta Grubu

Çalışmamıza Ocak 2009 – Temmuz 2009 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniği ve polikliniğinde Kronik Hepatit C ve hepatit C' ye bağlı karaciğer sirozu tanısı almış, 27 erkek (yaş ortalaması 55.6 ± 14.5 yıl), 17 kadın (yaş ortalaması 54.5 ± 14.0 yıl) toplam 44 hasta alındı. 34 hasta kronik hepatit C (KHC)'li ve 10 hasta karaciğer siroz (KCS)'lu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalara anamnez, fizik muayene, biyokimyasal ve hematolojik parametreler, viral işaretleyiciler, karaciğer biyopsisi ve üst batın ultrasonografik değerlendirilmeleri ile tanı konuldu. Kontrol grubu olarak da herhangi bir karaciğer hastalığı ve sistemik hastalığı olmayan tamamı sağlıklı kişilerden oluşan 28 kişi (17 erkek ve 11 bayan olmak üzere) çalışmaya dahil edildi.

2-Çalışma Düzeni

Tanıları konulan hastalara, çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra çalışma için gerekli olan kan numunesinin alınarak saklanması ve kendi takip ve tedavileri için gerekli olan tetkiklerin hastanemiz biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalıştırılması ve bu bilgilerin toplanması esasına dayandırıldı. Çalışmada kullanılan tetkikler ve incelemeler aşağıda sunulmuştur.

A- VEGF Düzeyinin Tayini

Çalışmayı kabul eden hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan 12 saatlik açlığı takiben kuru steril deney tüpüne 10 ml kan alındı. Yaklaşık 45 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm 'de santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Serumlardan 500 µl ependorf tüplerine alındı ve VEGF tayini yapılana kadar -80 ˚C de depolandı. Serumların geri kalanı rutin biyokimya çalışmaları için kullanıldı. Mikrobiyolojik çalışmalar için ayrılan serum örnekleri mikrobiyoloji labaratuvarına gönderildi. Serum VEGF tayini hazır ticari kit kullanılarak ELISA yöntemi ile biyokimya bölümünde çalışıldı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.(RayBio, Human VEGF, Cat#ELH-VEGF-001)

Yöntem: Çalşmaya başlamadan önce numuneler ve çalışma kiti oda sıcaklığında (18-25 ˚C) 1 saat inkübe edildi. Standart ve numunelerden 100 µl uygun kuyucuklara konuldu. Plate'in üzeri parafilm ile kapatılarak 2.5 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Yıkama solusyonu ile kuyucuklar 4 defa yıkandı ve kuyucuklar kağıt havlu üzerinde kurutuldu. Bütün kuyucuklara biotinlenmiş antibody'den 100 µl konuldu ve 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kuyucuklar yıkama solusyonu ile 3

defa yıkandı ve kurutuldu. Daha sonra 100 µl Streptavidin solusyonu bütün kuyucuklara ilave edildi ve oda sıcaklığında 45 dakika inkübasyon yapıldı. Bütün kuyucuklar 3 defa yıkama solusyonu ile yıkandı. Bütün kuyucuklara 100 µl TMB (Tetramethylbenzidine) konuldu ve oda sıcaklığında karanlık ortamda inkübe edildi. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µl stop solusyonu konuldu ve 450 nm' de absorbansı alındı.

B-Viral İşaretleyicilerin Tayini

Hastaların viral hepatit serolojik göstergeleri hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuarında belirlendi. Anti-HCV testi Elisa yöntemi (Anti-HCV: DIA. PRO one Diagnostic Bioprobes Sri Via Columella Italy.3.Jenerasyon) ve HCV RNA testi ise Real Time Biorad Thermal Cycler Cihazı ve Nükleik asit izalasyon kiti olarak QIamp DNA Mini and Blood(ICI Amaricas Inc),PCR amplifikasyon kiti olarakta fuorion hbv QNP 2.0 HBV DNA Core kantitasyon kiti kullanılarak PCR yöntemi ile çalışıldı.

C-Biyokimyasal Laboratuar Tetkikleri

Bu amaçla kullanılan parametreler ALT, AST, GGT, ALP, Total Bilirubin, Direk Bilrubin, LDH, Total Protein, albumin, BUN, Kreatin, Na ve K değerleri spektrofotometrik yöntem ile otoanalizör (Cobas 6600, Roche, Japan)' de çalışıldı.

D-Radyolojik Tetkik

Tüm hastalar Radyoloji A.D tarafından ultrasonografik olarak değerlendirildi.

E- Hematolojik Labaratuar Tetkikleri

Bu amaçla tam kan sayımı tetkikleri ile INR (International Normalized Ratio, Uluslararası normalleştirilmiş Oran), PT (Protrombin zamanı) ve PTT (Parsiyel Tromboplastin zamanı) tetkikleri çalışıldı. Tam kan sayımı tetkikleri Coulter LH 750 Analyzer adlı cihazla elektrikli empedans ve lazerli sistem ile çalışıldı. INR tetkiki ise STA Compact Diagnostic Stago adlı cihazda çalışıldı.

F-İstatiktiksel Analiz

İstatiktiksel analizler gruplar arası karşılaştırmada gruplar normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal değerler, aritmetik

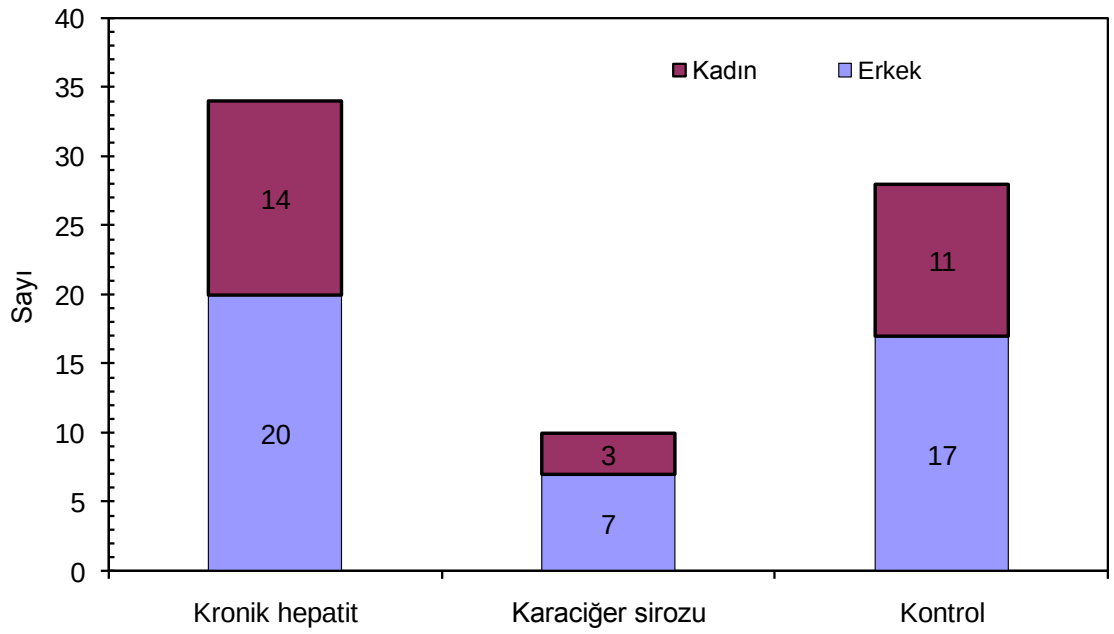
ortalama ± standart sapma olarak verildi ve istatiktiksel karşılaştırmada $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

IV.BULGULAR

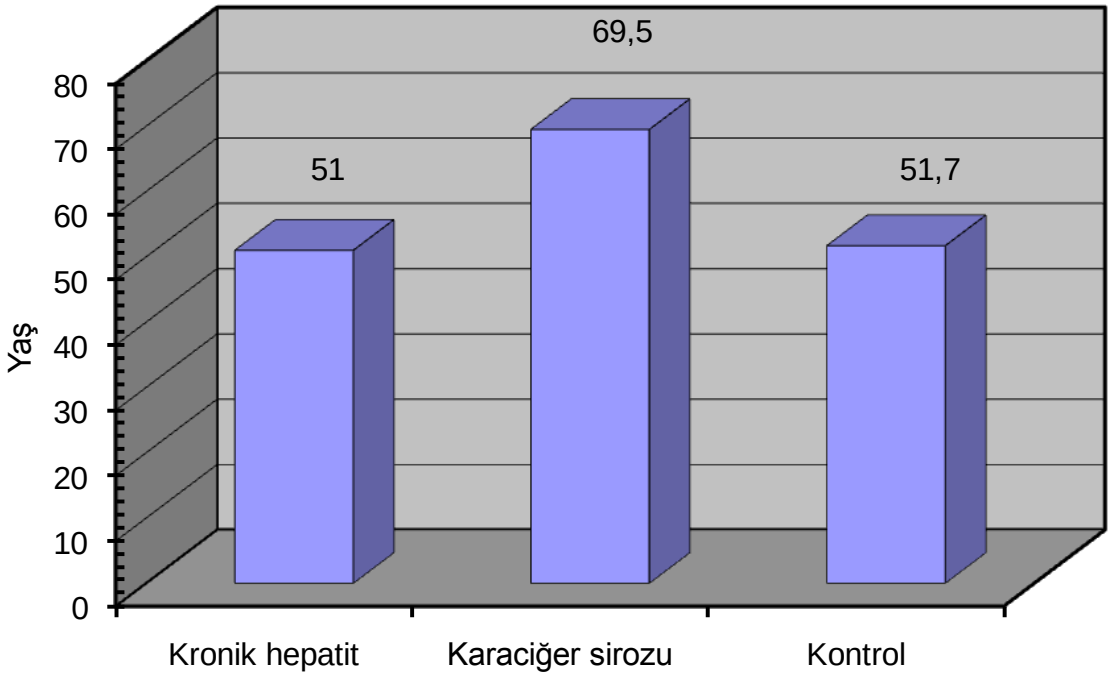
Çalışmamıza alınan hasta grubunda 44 kişinin 27' si (% 61,3) erkek, 17' si (% 38,7) kadın idi. Hasta grubun yaş ortalaması 55,2±14,1 idi.

Sağlıklı grupta ise 28 kişinin 17'si (% 60,7) erkek, 11'si (% 39,3) kadın idi. Sağlıklı grubun yaş ortalaması 51,7 ± 18,1 idi.

Kronik hepatitli 34 hastadan 20' si (% 58,8) erkek ve 14' ü (% 41,2) kadın idi. Kronik hepatitli hastaların yaş ortalaması 51,0 ± 12,7 idi. Karaciğer sirozlu 10 hastanın 7' si (%70) erkek ve 3' ü (% 30) kadın idi. Bu grubun yaş ortalaması 69,5 ± 8,2 idi. Kontrol grubunun ise 17' si erkek (%60,7) ve 11' i kadın (%39,3) idi. Mevcut veriler grafik 1 ve grafik 2' de özetlenmiştir.



Grafik 1. Gruplara göre cinsiyet dağılımı



Grafik 2. Grupların yaş dağılımı

Kronik hepatitli ve karaciğer sirozu olan hastaların (n: 44) VEGF ortalaması 242 ± 217 pg/ml, sağlıklı grubun (n: 28) VEGF ortalaması 78 ± 27 pg/ml idi.

Kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu erkeklerin VEGF ortalaması (n: 27) 277 ± 248 pg/ml ve kadınların (n: 17) VEGF ortalaması 186 ± 147 pg/ml idi. Sağlıklı grubun erkek (n: 17) VEGF ortalaması 67 ± 27 pg/ml ve kadınların (n: 11) 96 ± 17 pg/ml idi.

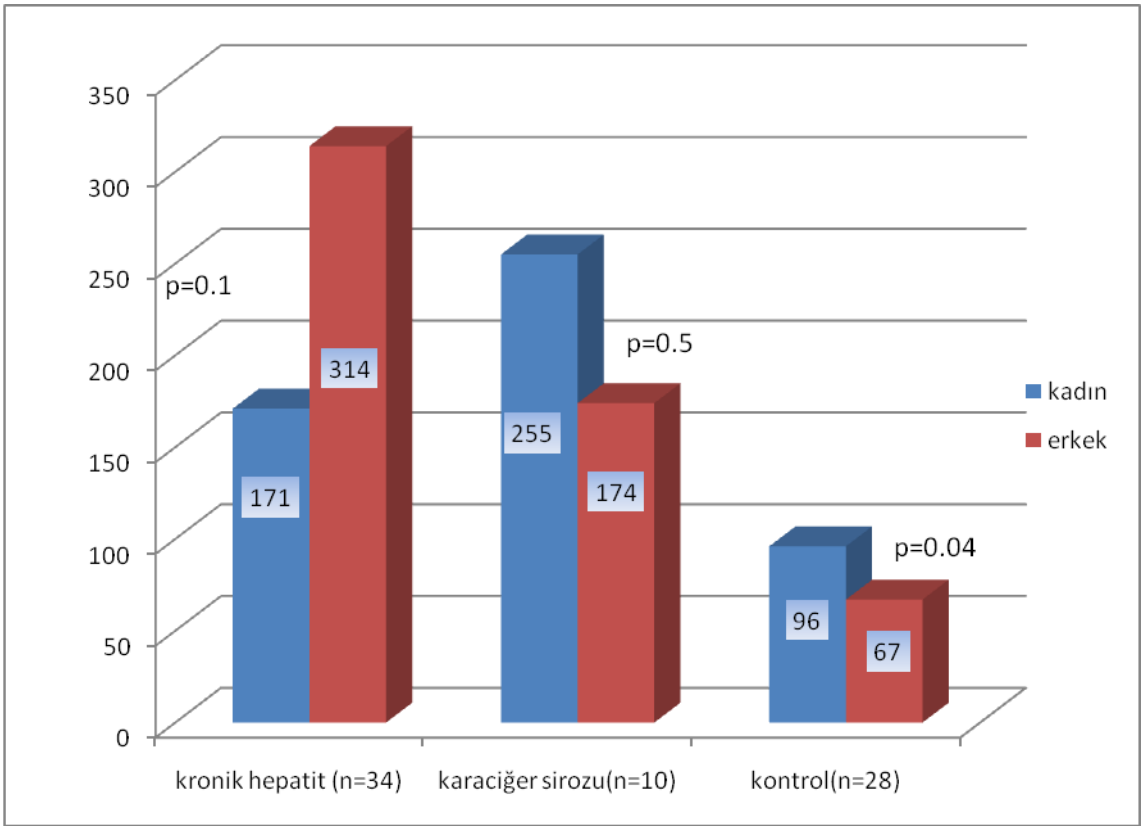
Kronik hepatitli ve karaciğer sirozu olan hastaların (n: 44) HCVRNA ortalaması 6.663.864 ± 17.529.234 copy/ml idi.

Hasta erkeklerin (n: 27) HCVRNA ortalaması 9.872.693 ± 21.878.088 copy/ml ve hasta kadınların ortalaması 1.567.059 ± 1.735.557 copy/ml idi.

Kronik hepatitli hasta grubundaki erkeklerin (n: 20) VEGF ortalaması 314 ± 268 pg/ml, bayan hastaların (n: 14) VEGF ortalaması 171 ± 156 pg/ml idi. Kronik hepatitli hasta grubundaki bayan ve erkek hastalar arasında VEGF değerleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yokdu (p=0.1).

Karaciğer sirozlu hasta grubundaki erkeklerin (n: 7) VEGF ortalaması 198 ± 130 pg/ml, bayan hastaların (n=3) VEGF ortalaması 255 ± 80 pg/ml idi. Karaciğer sirozlu hasta grubunda ki bayan ve erkek hastalar arasında VEGF değerleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yokdu (p= 0.5).

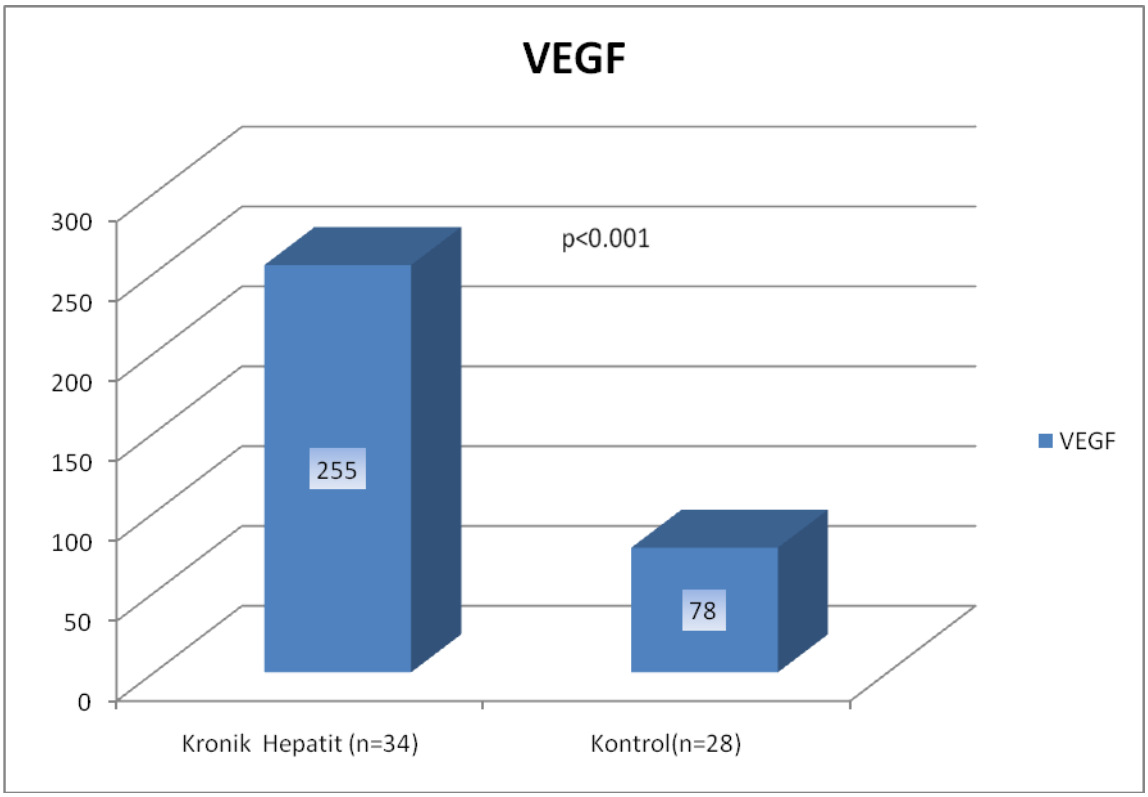
Erkek sağlıklı grubun VEGF ortalaması 67,6 ± 27,9 pg/ml, kadın sağlıklı grubun VEGF ortalaması 96 ± 17 pg/ml idi. Bu grupta ki erkek ve bayanlar arasında VEGF değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcutdu (p=0.04). Mevcut veriler ve istatistiki bilgiler grafik 3 'te gösterilmiştir.



Grafik 3..Grupların cinsiyetlere göre VEGF ortalamaları

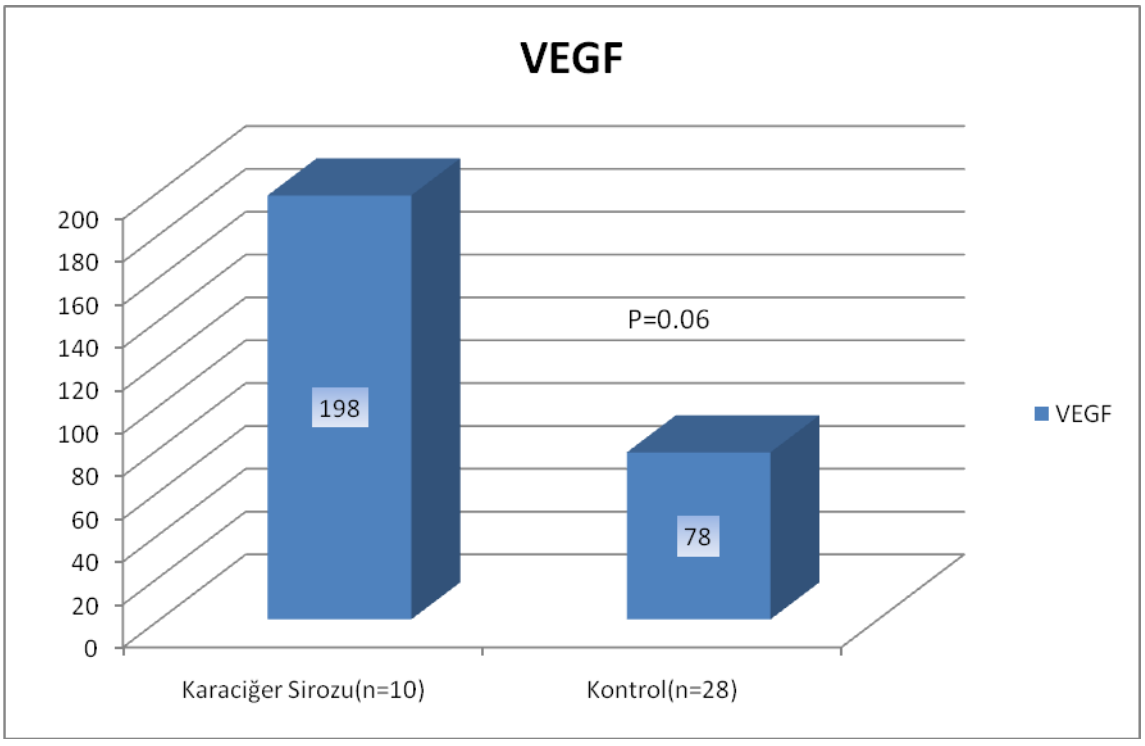
Sağlıklı grupta (n:28) 17 erkek (%60,7) 11 kadın (%39,3) toplam 28 kişi vardı. Sağlıklı grubun (n: 28) VEGF ortalaması 78 ± 27 pg/ml idi. Erkek sağlıklı grubun VEGF ortalaması 67,6 ± 27,9 pg/ml, kadın sağlıklı grubun VEGF ortalaması 96 ± 17 pg/ml idi. Bu grubun AST ortalaması 24 ± 13 U/L ve ALT ortalaması 20,9 ± 14,3 U/L idi.

KHC grubunda 20 erkek (%58,8) , 14 kadın (% 41,2) olmak üzere 44 hasta vardı. VEGF ortalaması 255 ± 237 pg/ml ve HCVRNA ortalaması 4.503.235 ± 1.1285.418 copy/ml, erkek hastaların VEGF ortalaması 314 ± 268 pg/ml ve HCVRNA ortalaması 6.623.500 ± 14.307.395 copy/ml idi. Kadın hastaların VEGF ortalaması 171 ± 156 pg/ml, HCVRNA ortalaması ise 1.474.286 ± 1.871.070 copy/ml idi. KHC' li hastaların AST ortalaması 54,5 ± 66,1 U/L ve ALT ortalaması 62,7 ± 60,9 U/L idi. Çalışmamızda KHC grubu VEGF değeri ortalaması kontrol grubu VEGF değeri ortalamasından yüksek ve aralarında istatistiksel olarak fark mevcutdu ($p<0.001$). Mevcut bilgiler ve istatistiki veriler grafik 4'te gösterilmiştir. KHC grubunun AST ortalaması kontrol grubu AST ortalamasından daha yüksek ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutdu ($p<0.001$). KHC grubu ALT ortalaması kontrol grubu ALT ortalamasından yüksek ve aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcutdu ($p<0.001$).



Grafik 4 : Kronik hepatit ve kontrol grubu VEGF düzeyleri

KCS grubunda 7 erkek (%70) ve 3 kadın (%30) toplam 10 kişi bulunmaktaydı. VEGF ortalaması 198 ± 130 pg/ml ve HCVRNA ortalaması 14.010.000 ± 30.479.882 copy/ml, erkek hastaların VEGF ortalaması 174 ± 144 pg/ml ve HCVRNA ortalaması 19.157.142 ± 35.918.976 copy/ml, kadın hastaların VEGF ortalaması 255 ± 80 pg/ml ve HCVRNA ortalaması 2.000.000 ± 2.000.000 copy/ml idi. KCS' lu hastaların AST ortalaması 67,9 ± 49,7 U/L ve ALT ortalaması 41,9 ± 33,4 U/L idi. KCS grubu VEGF ortalaması kontrol grubu VEGF ortalamasından daha yüksek idi, fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.06). Mevcut bilgiler ve istatistiki veriler grafik 5'te özetlenmiştir. KCS grubu AST ortalaması, kontrol grubu AST ortalamasından daha yüksek ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p<0.001). ALT değerleri karşılaştırıldığında KCS grubu ortalaması kontrol grubu ortalamasından daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (p=0.2).



Grafik 5: Karaciğer sirozu ve kontrol grubu VEGF değerleri

KHC grubu ile KCS grubları arasında VEGF, HCVRNA, AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (p=0.6, p=0.05, p=0.16 ve p=0.3).

KHC grubundaki hastaların VEGF değerleri ile AST (p=0.004, r= 0.47) arasında pozitif korelasyon, HCVRNA ile ALT arasında (p=0.01, r=0.56), HCVRNA ile T.Bilirubin arasında (p=0.0004, r=0.56) ve HCVRNA ile D. Bilirubin (p=0.001, r=0.53) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

KCS grubundaki hastaların HCVRNA değerleri ile AST (p=0.002, r=0.843), HCVRNA ile ALT (p=0.003, r=0.82) arasında pozitif korelasyon tespit edilirken, VEGF değerleri ile diğer parametreler arasında koresyon tespit edilemedi.

Tablo 2'de, çalışmamıza katılan hasta ve sağlıklı kişilerin klinik ve laboratuar bulguları özetlenmiştir.

Tablo Klinik ve laboratuar bulguları

Parametre	Kronik Hepatit	Karaciğer Sirozu	Kontrol
Hasta sayısı	34	10	28
Yaş ortalaması (Yıl)	51,0±12,7	69,5±8,2	51,7±18,1
Cinsiyet (E/K)	20/14	7/3	17/11
AST(U/L)	54,5±66,1	67,9 ±49,7	24,0±13,4
ALT(U/L)	62,7±60,9	41,9±33,4	20,9± 14,3
Serum VEGF(pg/ml)	255± 237	198± 130	78±27
Serum HCV RNA copy/ml	4,503,235±11,285,418	14,010,000 ± 30,479,882	0
BUN(mg/dl)	15,2±6,9	16,6±7,0	21,0±10,2
Kre(mg/dl)	0,85±0,2	0,9±0,2	0,8±0,3
Na(mmol/L)	139,3±2,7	135,1±4,0	138,1±4,0
K(mmol/L)	4,2±0,6	4,1±0,8	3,9±0,4
ALP(U/L)	124,0±130,6	157,7±99,9	75,9±54,3
GGT(U/L)	57,0±81,3	157,6±317,4	37,2±103,1
T Bil. (mg/dl)	0,9±1,2	2,1±2,6	0,4±0,4
D Bil. (mg/dl)	0,2±0,5	1,3±2,1	0,1±0,1
Alb (g/dl)	4,0±0,3	2,7±0,5	3,9±0,3
PT(sn)	13,8±0,9	17,6 ±3,6	13,5 ±1,5
WBC (10^3/µl)	7064 ±1991	6000 ±2351	8314 ±3188
Hgb (g/dl)	14,2 ±2,1	11,3 ±2,1	13,2 ±1,3
Plt (10^3/µl)	244 ±99	123 ±61	305 ±108

V.TARTIŞMA

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonları, asemptomatik taşıyıcılıktan, akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar gelişen patolojilere neden olabilir (2).

Transaminazlar, hepatoselüler hasarın en iyi serum göstergeleridir. Sitoplazmik ve mitokondriyal bir enzim olan AST (Aspartat aminotransferaz), karaciğer dışında kalp, iskelet kası, böbrek, beyin gibi birçok dokuda bulunurken; sitoplazmik bir enzim olan ALT (Alanin aminotransferaz) başlıca karaciğerde bulunur ve karaciğere daha spesifiktir. Dolayısı ile karaciğer hücre hasarında ALT artışı ön plandayken, bazı durumlarda (alkolik karaciğer hastalığı, parasetamol hepatotoksisitesi, karaciğer yağ infiltrasyonu ve akut karaciğer hasarında kötü prognostik faktör olarak) AST artışı ön plana çıkmaktadır (71). Kronik hepatit C (KHC)' li hastalarda karaciğer fibrozis derecesi tedavi sonuçları açısından prognostik bir faktördür (72) ve karaciğer hastalığının derecesinin (grade) ve evresinin (stage) belirlenmesi için karaciğer biyopsisi gereklidir (72,73).

KHC' li hastalarda HCV RNA miktarı, HCV genotipi, serum ALT aktivitesi ve histolojik aktivite arasında ilişkinin olup olmadığı yönündeki araştırmalarda; mevcut parametrelerin histolojik aktivite ile korelasyon göstermediğine (4,74-76) dair yayınlar olduğu gibi, tersi görüşleri de savunan yayınlar da vardır (77).

Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada böyle bir ilişkinin varlığının araştırılması amacıyla, karaciğer biyopsisi yapılmış olan 56 hasta çalışmaya dahil edilmiş. HAİ (Hepatik Aktivite İndeksi) için Knodell skoru kullanılmıştır. HCV genotipi ve HCV RNA düzeyleri PCR (PZR, Polimerize Zincir Reaksiyon) ile tayin edilmiş. 34 hasta HCV genotip 1b, 20 hasta HCV genotip 2a ve 2 hastanın genotipi belirlenememiş. Serum ALT düzeyleri ile HAİ skoru ve HCV RNA arasında pozitif korelasyon yokken, piecemal nekroz skoru ve portal inflamasyon arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Yine HCV genotipi ile HCV RNA titresi, HAİ skoru ve serum ALT düzeyi arasında önemli bir korelasyon tespit edilememiştir. Bu araştırmacılar sonuç olarak, KHC' li hastalarda, hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde karaciğer histolojisinin incelenmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (4).

Anand ve arkadaşları tarafından 50 hastanın alındığı bir çalışma ile Hepatit C virüs serum titresi ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. HCV

viral yük ile hastalığın ciddiyeti arasında bir ilişkinin olmadığı ve karaciğer hasarının hepatit C virüsüne karşı oluşan immün cevapla ilişkili olduğu gösterilmiştir (74).

Zechini ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, kronik hepatit C li hastalarda hepatoselüler hasarın tahmin edilebilmesinde HCV RNA' nın öngörebilir bir faktör olup olmayacağı ve aminotransferaz düzeylerinin karaciğer hasarında birer belirteç olup olmayacağı araştırılmıştır. Bu çalışmaya retrospektif olarak 112 KHC' li hasta dahil edilmiş, her hasta için bazal AST, ALT, HCV RNA, HCV genotipi ve histolojik değerlendirme yapılmış ve biyopsi sonrası ortalama aminotransferaz düzeyleri 6 ay boyunca takip edilmiştir. Takipler esnasında aminotransferaz düzeyleri ile HCVRNA arasında önemli bir korelasyon tespit edilmiş, ayrıca HCVRNA düzeyi ile HAİ ve HAİ ile hem bazal AST ve hem de ALT arasında önemli bir korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır (77). Stransky ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile hastalarda fibrozis gelişmesi için sürekli olarak transaminaz yüksekliğinin mevcut olması gerektiği ve AST' nin ALT' den daha prediktif bir değer olacağı sonucuna varılmıştır (3).

Bu çalışmada, KHC grubundaki hastaların HCVRNA ile ALT arasında arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Yine KCS grubundaki hastaların HCVRNA değerleri ile AST, HCVRNA ile ALT arasında pozitif korelasyon tespit edilirken, VEGF değerleri ile diğer parametreler arasında koresyon tespit edilemedi.

Çalışmamızda hastaların HAİ indeksleri göz önünde tutulmadığı için mevcut parametreler ile HAİ indeksi arasında ilişki değerlendirilemedi.

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. VEGF, endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve diferasyonuna sebep olması yanında mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmakta olup aynı zamanda morfogenez ve kemotaksiste de önemli roller üstlendiği bilinmektedir (57,61).

Karaciğerde bulunan hepatositler, hepatik stellate hücreler, Kupffer hücreleri ve inflamatuar infiltrat içinde bulunan lökositler gibi çeşitli hücrelerin VEGF üretebildiği rapor edilmiştir (8).

VEGF' nin kronik karaciğer hastalıkları ve hepatoselüler kanser gibi durumlardaki rolü ve serum düzeyi birçok yayında incelenmiştir (8,9, 78-82).

Serum vasküler büyüme faktörlerinin ve VEGF' in kronik hepatoselüler yetmezliği olan kronik hepatitli hastalarda düşük olduğunu bildiren çalışmalar (78,79) olduğu gibi yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (8,9,80).

Akıyoshi ve arkadaşları çeşitli karaciğer hastalıklarındaki VEGF düzeylerini çalışmışlar, bu amaçla çalışmaya 21 akut hepatit (AH), 40 kronik hepatit (KH), 34 karaciğer sirozu (KCS), 16 fulminan hepatit (FH), 10 primer bilier siroz (PBS), 12 otoimmün hepatit (OİH)'li hasta ile 20 sağlıklı kişi dahil etmişlerdir. Serum VEGF düzeyleri ELİSA yöntemi ile değerlendirilmiş ve serum VEGF düzeyleri AH, KH, KCS, FH, OİH, PBS ve kontrol grubunda sırasıyla 172.7 pg/ml, 58 pg/ml, 44.1 pg/ml, 37.3 pg/ml, 49.7 pg/ml, 74.9 pg/ml, ve 65 pg/ml olarak belirlenmiştir. AH grubu ile kontrol grubu arasında serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı olarak fark tespit edilmiş, yine karaciğer sirozlu hastalarda VEGF düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Burada araştırmacılar, serum VEGF düzeyi ile hepatosit rejenerasyon derecesi arasında bir ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (78).

Desideri ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; kronik hepatitli 77 hasta ve 74 karaciğer sirozlu hasta çalışmaya alınmış, VEGF düzeylerinin kronik hepatitli hastalarda hastalığın histolojik derecesi ile sirozlu hastalarda ise Child evrelemesi ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum VEGF düzeyini kronik hepatitli hastalarda düşük olarak saptamışlar, en düşük serum VEGF düzeylerini ise aktivite indeksi yüksek olan grupta saptamışlardır (79).

Bu çalışmada da KHC grubu VEGF ortalama değeri, kontrol grubu ortalama VEGF değerinden yüksek ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Yine KHC grubunun AST ortalama değeri kontrol grubundan yüksek ve aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark mevcut ve ALT değerleri arasında KHC grubunun ortalama ALT değeri kontrol grubundan yüksek ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi.

Yeni damar oluşumuna neden olan anjiogenezisin; hastalığın progresyonunda, prognostik bir değer olabileceğini ve anjiogenezisi engelleyen durumların hastalığın ilerlemesini engelleyen potansiyel bir hedef olabileceğini düşünen Amarakurpar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; kronik karaciğer hastalarında anjiogenezi gösteren markerlar olarak bilinen VEGF ve CD 34'ü farklı etyolojilere sahip (alkolik karaciğer hastalığı, HBV, HCV infeksiyonu, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı ve kriptojenik karaciğer hastalığı) 79 kronik karaciğer hastalığı (KKH) ve 21 HCC (Hepatoselüler Kanser)'li, hastada ve 30 normal otopsiden alınan karaciğer biyopsilerini ise konrol grubu olarak kullanarak çalışmışlardır. Karaciğer biyopsi materyalleri HE (Hematoksilen Eozin), CD34 ve VEGF ile immünhistokimyasal olarak boyanmış, CD34 ve VEGF' i fibrozisin derecesi ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak KKH' larının %45.5 inde anjiogenezis gösterilmiş

olup, hiçbir normal vakadanın karaciğer sitolojisinde CD34 ve VEGF pozitifliği gösterilememiştir. Hastalığın etyolojisi ile anjiogenez arasında önemli bir korelasyon saptanmamıştır. CD34 HCC vakalarının 18/ 21 inde pozitif olarak saptanmış, stage 1 ve fibrozis 2 olan grupta CD34 ve VEGF sırasıyla % 20.9 ve %46.5, fibrozis 3-4 olan grupta ise % 75 ve % 80 olarak bulunmuştur (80).

Selcada ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, KHC' li 36 hastada VEGF, angiopoietin-2 (Ang-2) ve soluble Tie -2 (sTie-2) gibi faktörlerin, hem tedavi öncesi ve hem de pegile interferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi sonrası serum düzeyleri ölçülmüş, kontrol grubu olarak 15 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. KHC' li hastalarda kontrol grubuna göre artmış bazal VEGF ve Ang-2 düzeyleri tespit edilmiştir. Tedavi sonrası ilk iki faktör azalmışken, antiangiogenik sTie-2 artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile, serum VEGF, Ang-2 ve sTie-2 düzeylerinin KHC li hastalarda, hastalığın progresyonu ve tedaviye cevabını gösteren kullanışlı, noninvazif faydalı belirteçler oldukları sonucuna varılmıştır (9).

Selcado ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, çözünebilir anjiogenik faktörler (ÇAF), sağlıklı bireyler ile KHC' li hastalar arasında karşılaştırılmış, hastalık progresyonunun tespiti için, biyokimyasal ve histolojik belirteçlerle ÇAF arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak KHC' li hastalarda önemli oranda proangiogenik faktörlerden PIGF, Ang-2 ve sFlt-1 anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışmada VEGF ve Tie -2 serum düzeyleri ile inflamasyonun grade ve fibrozisin derecesi, PIGF (Plasental Growth Factor) ile fibrozisin derecesi ve Flt-1 ile Flk-1 serum transaminaz düzeyleri ile korele olduğu rapor edilmiştir. Hastalar ve kontrol grubları arasında VEGF, Tie-2 ve Flk-1 düzeyleri arasında önemli bir fark tespit edilemediği bildirilmiştir (8).

Karaciğer sirozlu hastalarda ve deneysel siroz oluşturulan durumlarda VEGF düzeylerinin yüksek olduğuna dair yayınlar da vardır (81-83).

Makhlouf ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; KCS ve HCC' li hasta gruplarında kontrol grubuna göre belirgin yüksek VEGF düzeyleri tespit etmişlerdir. VEGF düzeyindeki bu yüksekliğin ise, hepatik disfonksiyonu ile korele olduğunu ifade etmişlerdir (81).

Rosmorduc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, safra yolu ligasyonu yapılan ratlarda meydana gelen deneysel fibrogenesisde VEGF ve fibroblast growth factor-2 (FGF-2, Fibroblast büyüme faktörü-2)' in potansiyel rolu araştırılmıştır. Normal ratların karaciğer hepatositlerinin %3 ünden daha azında VEGF ve FGF-2 tespit

edilmiştir. Safra yolu ligasyonundan 2 hafta sonra yapılan incelemede, hepatositleirn %95 inden daha fazlasında VEGF ekspresyonu tespit edilmiştir (82).

Corpechot ve arkadaşları tarafından, diethylnitrosamine (DEN) ile deneysel siroz oluşturulan ratlarda yapılan çalışma ile, karaciğer fibrozis progresyonu ile hepatoselüler hipoksi ve anjiogenezisin ilişkili olduğu ve mikrodamar yoğunluğu ile karaciğerde VEGF ve Flt-1 salınımlarının korele olduğunu rapor etmişlerdir (83).

Kronik hepatit C; hepatoselüler nekroz, inflamasyon ve fibrozis gelişmesi ile karekterize progressif bir hastalıktır. Karaciğerde farklı hücreler VEGF yapabilir. Bu hücreler; hepatositler, hepatik stellat hücreler ile Kupffer hücreleri ve inflamatuar infiltrattaki lökositler olarak tanımlanmıştır. Hepatik stellat hücrelerin hipoksiye cevap olarak aktive oldukları, aktif hücrelerin VEGF reseptörlerinin salınımına neden olduklarına dair bulgular vardır. Multipl faktörler anjiogenik cevaba katılmaktadırlar. Bu faktörler VEGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve PIGF' den oluşmuş bir ailedir. Bu moleküller endotel hücrelerin üzerindeki tirozin kinaz aktivitesine sahip olan Flt-1 ve Flk-1 reseptörlerine bağlanırlar. Angiopoietin -2 (Ang-2), angiogenezde önemli bir rol alan başka bir moleküldür. Anjiogenezisin başlangıç fazında vasküler interselüler bileşkeler destabilize olmakta, bu durum endotel hücrelerinin proliferasyonunu kolaylaştırmaktadır. Burada rol oynayan reseptör ise, Tie-2 olarak adlandırılmıştır (8).

Karaciğer fibrozisinde hepatit stellat hücrelerin uyarımı ve leptin düzeylerinin rolu hakkında yayınlar vardır (84).

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada anjiogenez ve HCC' da angiopoietin, Tie ve VEGF salınımlarının öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Hızlı cerrahi teknik ile rezeke edilmiş HCC ve nonkanseröz karaciğer dokularından PCR yöntemi ile Ang-1, Ang-2, Tie-2 ve VEGF çalışılmış, HCC ve nonkanseröz karaciğer spesmenlerinde her bir genin salınım paterni karşılaştırılmış ve HCC' da anjiogenezin de potansiyel rolu ve birbirlerine olan etkileşimi analiz edilmiştir. CD34' ün immünohistokimyasal olarak boyanması yapılarak mikrodamar yoğunluğu belirlenmiş, Ang-2 ile Ang-1 oranı hesaplanarak. Ang-2/Ang-1 oranının VEGF ve mikrodamar yoğunluğu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışma da Ang-2 ve VEGF mRNA' sı HCC da karaciğer dokularından önemli derecede yüksek olarak bulunmuştur. Buna karşılık Ang-1 ve Tie-2 mRNA' larında önemli istatistiksel ilişki saptanamamıştır. HCC'da Ang-1 düzeylerinin düşük olduğu gözlemlenmiş, Ang-2/Ang-1 oranı, Ang-2 ve VEGF tümörün histolojik derecesi hariç diğer klinikopatolojik parametreleri ile ilişkili bulunmuştur (85).

Çalışmamızda sonuç olarak, KHC grubu VEGF değeri kontrol grubu VEGF değerine göre daha yüksek ve aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edildi. Bu durumun karaciğer hasarının derecesi ile ilişkili olabileceğini düşündük. KCS grubu VEGF ortalama değeri kontrol grubu VEGF değerinden daha yüksek olarak bulunması rağmen bu yükseklik istatistiki açıdan anlamlı değildi. Bu durum, KCS'lu hasta grubu olarak alınan hasta sayısının düşük olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Kronik karaciğer hastalıklarında VEGF ve diğer soluble angiogenik faktörlerin salınma ve regülasyon mekanizmalarının tam olarak açıklığa kavuşturulması ve tedavide bu durumun göz önüne alınıp alınmaması konusunda daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği inancındayız.

VI.SONUÇLAR

Hepatit C' ye bağlı kronik karaciğer hastalıklarında (Kronik hepatit ve karaciğer sirozu) viral yük ve serum aminotransferaz düzeyleri ile Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmamızda;

1- Kronik hepatit C (KHC)'li hasta grubunun VEGF değeri ortalaması kontrol grubu VEGF değeri ortalamasından yüksek idi ve aralarında istatistiksel olarak fark mevcutdu.
2- KHC grubunun AST ortalaması, kontrol grubu AST ortalamasından daha yüksek ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutdu.
3- KHC grubu ALT ortalaması kontrol grubu ALT ortalamasından yüksek ve aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcutdu.
4- Karaciğer sirozlu hasta grubunun VEGF ortalaması kontrol grubu VEGF ortalamasından daha yüksek idi, fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
5- KCS grubu AST ortalaması, kontrol grubu AST ortalamasından daha yüksek ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutdu.
6- KCS grubu ALT değerleri karşılaştırıldığında; KCS grubu ortalaması kontrol grubu ortalamasından daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.
7- KHC grubundaki hastaların VEGF değerleri ile AST ($p=0.004$, $r= 0.47$) arasında çok güçlü pozitif korelasyon tespit edildi.
8- KHC grubunda; HCVRNA ile ALT arasında ($p=0.01$, $r=0.56$), HCVRNA ile T.Bilirubin arasında ($p=0.0004$, $r=0.56$) ve HCVRNA ile D. Bilirubin ($p=0.001$, $r=0.53$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
9- KCS grubundaki hastaların HCVRNA değerleri ile AST ($p=0.002$, $r=0.843$), HCVRNA ile ALT ($p=0.003$, $r=0.82$) arasında pozitif korelasyon tespit edilirken, VEGF değerleri ile diğer parametreler arasında koresyon tespit edilemedi.

VII.KAYNAKLAR

1. Yenen OŞ. Hepatit C Virusu (İçinde) Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (yazarlar). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 3. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 1377-96
2. Sönmez E, Kızılkaya N, Taşyaran MA ve ark. Hepatit C virüsü RNA pozitifliğinin karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkisi. Klimik Derg. Cilt 9, Sayı 1, 1996: 44-6
3. Stransky J, Ryzlova M, Stritesky J,et al. Aspartate aminotransferase (AST) more than alanine aminotransferase (ALT) levels predict the progression of liver fibrosis in chronic HCV infection. Vinitr Lek 2002; 48; 924-8
4. Lee YS, Yoon SK, Chung ES, et al. The relationship of histologic activity to serum ALT, HCV genotype and HCV RNA titers in chronic hepatitis C. J Korean Med Sci. 2001;16: 585-91
5. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, et al. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. Circulation 1996; 15;93: 1493-95
6. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr Rev.1997; 18: 4-25
7. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. J Biol Chem. 1996; 12 ;271:603-6
8. Salcedo XM, Sanz-Cameno P, Medina J, et al. Association between angiogenesis soluble factors and disease progression markers in chronic hepatitis C patients. Rev Esp Enferm Dıg; 2005; 699-706
9. Salcedo XM, Medina J, Sanz-Cameno P, et al. The potential of angiogenesis soluble markers in chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 42: 696-701
10. Sümbül M. HCV infeksiyonun epidemiyolojisi ve korunma.(içinde) Tabak F, Balık İ, Tekeli E (yazarlar). Viral Hepatit 2007.İstanbul. Viral Hepatit' le Savaşım Derneği.208-19
11. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus. Princess Takamatsu Symp. 1995; 25:75-91
12. Akıncı E, Bodur H. HCV infeksiyonunda klinik ve tanı.(içinde) Tabak F, Balık İ, Tekeli E.(yazarlar) Viral hepatit 2007.İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007;220-225

13. Akhan S. Hepatit C virüsü, (İçinde) Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (yazarlar). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;1911-28

14. Özaras R. Hepatit C' de güncel yaklaşımlar Flora 2005; 10:155-62
15. Kölgeliler S, Ertek M, Erol S, ve ark. Erzurum ve çevresinde hepatit C seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8: 166-70
16. Akpınar H.Akut viral hepatit. (içinde). İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.(yazarlar) Temel İç Hastalıkları Cilt 1, Güneş Kitabevi, Ankara, 2. Baskı 2003: 1704-09
17. Kato N. Genome of human hepatitis C virus (HCV) : gene organization, sequence diversity, and variation. Microb Comp Genomics 2000;5:129-51
18. De Francesco R, Neddermann P, Tomei L,et al. Biochemical and immunologic properties of the nonstructural proteins of the hepatitis C virus: implications for development of antiviral agents and vaccines. Semin Liver Dis 2000: 20:69-83
19. Durmaz Y. HCV mutasyonları.(içinde) Tabak F, Balık İ, Tekeli E.(yazarlar) Viral Hepatit 2005. İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005 ;169-174
20. Türkoğlu S. Hepatit C virüsü: viroloji ve seroloji.(içinde) Tabak F, Balık İ, Tekeli E.(yazarlar) Viral hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007;228-45
21. Glenn JS. Molecular virology of the hepatitis C virus: implication for novel therapies. Infect Dis Clin North Am 2006;20:81-98
22. Ergül AA. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. Güncel Gastroenteroloji. 2003 Mart.91-96
23. Kanda T, Steele R, Ray R, et al. Small interfering RNA targeted to hepatitis C virus 5˙nontranslated region exerts potent antiviral effect. J Virol 2007; 81: 669-76
24. McLauchlan J. Properties of the hepatitis C virus core protein: a structural protein that modulates cellular processes. J Viral Hepat 2000;7: 2-14
25. Taylor DR, Shi TS, Romano PR, et al. Inhibition of the interferon –inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein. Science 1999; 285:107-10
26. Roccasecca RM, Ansuini H, Vitelli A et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD 81 is strain spesific and modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1and 2. J Virol 2003; 77: 1856-63
27. Suzuki R, Suzuki T, Ishii K, et al. Processing and functions of hepatitis C virus proteins. Intervirology. 1999;42:145-52
28. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. Semin Lİver Dis.1995 ;15:41-63

29. Forns X, PurcelL RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistance and patogenesis of hepatitis C virus. Trends Microbiol 1999;7:402-410
30. Bartenschlager R. The hepatitis C virus replicon system: from basic research to clinical appliction. J Hepatol.2005; 43: 210-6.
31. Çil T, Özekinci T, Göral V, ve ark. Güneydoğu Anadolu bölgesinde hepatit C virüsü genotipleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27:496-500
32. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde hepatit C virüsü genotip dağılımı. İnfeksiyon Dergisi 2007; 21:175-181
33. Huarte MP, Casi MA. Virology, diagnostic tests, epidemiology and transmission mechanisms of hepatitis C virus infection. An Sist Sanit Navar. 2004;27:41-9
34. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States.1997.Semin Dial 2000;13: 75-85
35. Liou TC, Chang TT, Young KC, et al. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. Journal of Medical Virology 1992;37: 197-202
36. Barut HŞ, Günal Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2009;22:38-43
37. Dolar E. Klinik karaciğer hastalıkları, patofizyoloji, tanı, tedavi. İstanbul. Nobel & Güneş Kitabevleri. 2002. 247-291
38. Gonzales-Peralta R and Lau J. Pathogenesis of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virüs infection. Semin Gastrointestinal Dis.1995 ; 6: 28
39. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 1998;282:938-41
40. Krawczynski K, Beac MJ, Bradley DW, et al. Hepatitis C virus antigen in hepatocytes: immunomorphologic detection and identification. Gastroenterology.1992;103:622-9
41. Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, et al. Association of hepatitis C virüs spesific CD8+ T cell with viral clearance in acut hepatitis C. J Infect Dis 2000;181: 1528-36
42. Tülek N. Hepatit C infeksiyonlarında virolojik testler. Gastroenterohepatoloji 2001,Cilt: 12, sayı: 2
43. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. N Engl J Med. 1996;335:631-634
44. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Eng J Med 2001;345:41-52
45. Dökmeci A, Sarıoğlu M. Hepatit C virüs infeksiyonu ve tedavisi. Modern Tıp Seminerleri. Güneş Kitapevi 2001;12: 81-106

46. Şentürk H. Hepatit C ‘de klinik bulgular ve tanı.(içinde) Tabak F, Balık İ, Tekeli E.(yazarlar) Viral hepatit 2003.İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003;222-225
47. Dolar E.Karaciğer Sirozu. (içinde) Memik F(yazar). Klinik Gastroenteroloji. İstanbul. Nobel&Güneş. 2005: 626-633
48. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependet. Journal of the National Cancer Instıtute. 82: 4-6
49. Olgar Ş, Yetgin S. Anjiogenezis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003;46: 39-147
50. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. Cancer Biology, 1999; 9:211-220
51. Talks KL, Harris AL. Current status of antiangiogenic factors. Br J Hematol 2000;109:477-89
52. Özçelik T, Ali R, Özkalemkaş F, ve ark. Akut Lösemili hastalarda angiogenezisin değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 29: 1-6
53. Erdem F,Gündoğdu M. Aniojenesis ve antianjiojenik tedavi. AÜTD, 2005; 37:1-6
54. Konukoğlu D, Turhan MS. Anjiogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiogenezi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi.2005 Cilt(Sayı) 36(1).
55. Cleaver O, Melton DA. Endothelial signalling during development. Nat Med. 2003:9:661-668
56. Güllü İ. Anjiogenez ve antianjiogenik tedaviler. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Non-Hodgkin Lenfoma.18-22 Mayıs 2004
57. Yazır Y, Gonca S, Filiz S, ve ark. Endotel hücreleri için önemli bir protein ailesi; vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), ailenin üyeleri, yapısı ve sentezi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2004,26: 181-184
58. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. Am J Physiol Cell Physiol. 2001;280:1358-66
59. Thomas KA. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. J Biol Chemistry 1996;271:603-6
60. Yazır Y. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. Cumhuriyet Üniveristesi Tıp Fakültesi Dergisi,2007; 29: 128-136
61. Bikfalvi A. Recent developments in te inhibition of angiogenesis: examples from studies on platalet factor-4 and the VEGF/ VEGFR system. Biochemical Pharmacology 2004;68: 1017-21

62. Wartiovaara U, Salven P, Mikkola H, et al. A peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during activation. Thromb Haemost 1998:80:171-1759
63. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003;9: 669-76
64. Takahashi H, Hattori S, Iwamatsu A, et al. A novel snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF) predominantly induces vascular permeability through preferantial signaling via VEGF receptor-1. J Biol Chem 2004: 279: 46304-14
65. Houck KA, Ferrara N, Winer J, et al.(1991) The vascular endothelial growth factor family-identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing RNA. Mol Endocrinol 5: 1806-14
66. Shibuya M. Role of VEGF-flt receptor system in normal and tumor angiogenesis. Adv Cancer Res 67: 281-316
67. Klagsburn M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 1996;7:259-70
68. Yamada Y, Oike Y, Ogawa H, et al. Neuropilin-1 on hematopoietic cells as a source of vascular development. Blood 2003 ;1;101:1801-9
69. Carmeliet P.Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. Nature 1996; 380: 435-9
70. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M,et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am J Pathol.1995- 146:1029-1039
71. Pehlivan Y, Koruk M, Gülşen MT, ve ark. Kronik viral hepatitli hastalarda hastalığın evresi ile AST, ALT oranının ilişkisi, kronik hepatit de AST/ALT önemi. Gaziantep Tıp Dergisi 2008,14: 28-31
72. Pohl A, Behling C, Oliver D, et al. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol, 2001; 3142-3146
73. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD,et al. AST/ ALT ratio predicts cirrhosis in patient with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 1998; 93:44-8
74. Anand BS, Velez M. Assesment of correlation between serum titers of hepatitis C virus and severity of liver disease. World J Gasroenterol 2004;10:2409-2411

75. Luo JC, Hwang SJ, Lai CR, et al. Relationship between serum aminotransferase levels, liver histologies and virological status in patients with chronic hepatitis C in Taiwan. J Gastroenterol Hepatol. 1998;13:685-690
76. Külah C, Cömert BF, Aktaş E, ve ark. Serum ALT düzeyleri, HCV RNA ve Anti-HCV arasındaki ilişki. Viral Hepatit Dergisi 2007;12:116-20
77. Zechini B, Pasquazzi C, Aceti A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patient with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16: 891-6
78. Akıyoshi F, Sata M, Suzuki H, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in varius İlver diseases. Dig Dis Sci, 1998;1: 41-45
79. Desıderı G, Ferrı C. Circulating vascular endothelial growth factor levels are decreased in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis depending on the degree of hepatic damage. Clin Sci 2000; 99:159-160
80. Amarapurkar AD, Amarakurpar DN, Vibhav S, et al. Angiogenesis in chronic liver disease. Ann Hepatol. 2007; 6:170-3
81. Makhlouf MM, Awad A, Zakhari MM, et al. Vascular endothelial growth factor level in chronic liver diseases. J Egypt Soc Parasitol. 2002; 32 :907-21
82. Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C,et al. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. Am J Pathol, 1999 Vol.155,No.4
83. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, et al. Hypoxia-ınduced VEGF and collagen I expression are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. Hepatology, 2002; 35:1010-21
84. Ikejima K, Okumura K, Kon K, et al. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. J Gastroenterol Hepatol.2007;22: 87-92
85. Zhang ZL, Liu ZS, Sun Q. Expression of angiopoietins, Tie2 and vascular endothelial growth factor in angiogenesis and progression of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2006;12:4241-4245

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Hepatit C'ye Bağlı Kronik Karaciğer Hastalıklarında (Kronik Hepatit ve Karaciğer Sirozu) Viral Yük ve Serum Aminotransferaz Düzeyleri ile Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Düzeyleri Arasındaki İlişki

Dr. Kenan ÇADIRCI

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	: 07.11.2005
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	: 26.01.2010
Uzmanlık Sınavı Tarihi	: 26.01.2010
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Nihat OKÇU
Jüri Başkanı	: Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Y.Nuri ŞAHİN
Jüri Üyesi	: Doç. Dr. Fuat ERDEM
Jüri Üyesi	: Yrd.Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

OCAK-2010
ERZURUM